

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 048**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2018** **PCT/IN2018/050614**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2019** **WO19058393**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2018** **E 18785779 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024** **EP 3684767**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos como inhibidores de PAD**

30 Prioridad:

22.09.2017 IN 201741033768

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2024

73 Titular/es:

JUBILANT EIPAD LLC (100.0%)
790 Township Line Road Suite 175
Yardley PA 19067, US

72 Inventor/es:

HALLUR, GURULINGAPPA;
DURAIWAMY, ATHISAYAMANI JEYARAJ;
PURRA, BUCHI REDDY;
RAO, N.V.S.K. y
RAJAGOPAL, SRIDHARAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 983 048 T3

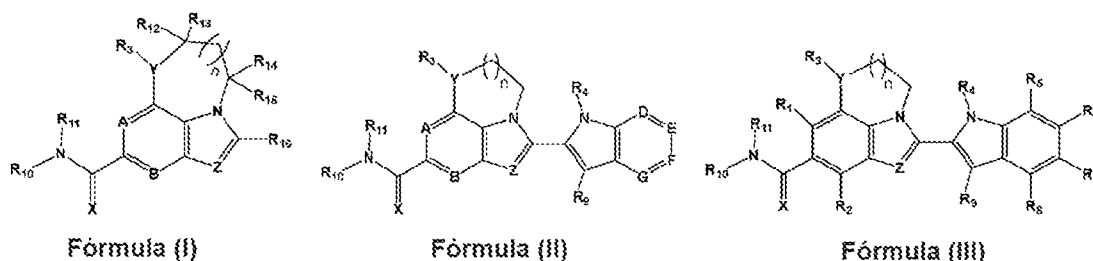
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos como inhibidores de PAD

5 Campo técnico de la invención

La presente divulgación está dirigida a nuevos compuestos heterocíclicos de Fórmula (I), (II) y (III) junto con sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que actúan como inhibidores de PAD4 (por sus siglas en inglés).



También se describe en la presente el proceso para la preparación de los anteriores compuestos heterocíclicos de Fórmula (I), (II) y (III), sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que son útiles en la preparación de tales compuestos.

Los compuestos descritos en la presente son inhibidores de PAD4 y pueden ser útiles en el tratamiento de varios trastornos, por ejemplo, artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, esclerosis múltiple, y psoriasis.

Antecedentes de la invención

La PAD (proteínas arginina desaminasas) consiste en una familia de enzimas que convierten la peptidil-arginina en peptidil-citrulina. El proceso de esta conversión se conoce como citrulinación (J. E. Jones, *et al.*, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 2009, 12, 616-627). En los mamíferos existen cinco isozimas de la familia PAD: PAD1, PAD2, PAD3, PAD4 y PAD6. La secuencia de aminoácidos de estas isozimas comparte una similitud de secuencia de 70-95 % con los mamíferos. La citrulinación, que es una modificación postraduccional de la arginina a citrulina por las enzimas estrechamente relacionadas de la familia PAD, afecta numerosos procesos fisiológicos y patológicos.

La citrulinación se ha implicado en varias afecciones, por ejemplo, la diferenciación celular (K. Nakashima, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 27786-27792), pluripotencia de células madre (M. A. Christophorou, *et al.*, *Nature*, 2014, 507, 104-108), apoptosis (G. Y. Liu, *Apoptosis*, 2006, 11, 183-196), formación de la trampa extracelular de neutrófilos (NET, por sus siglas en inglés) (Y. Wang, *et al.*, *J. Cell Biol.*, 2009, 184, 205-213), regulación transcripcional (P. Li, *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 2008, 28, 4745-4758), procesamiento de antígenos en la autofagia (J. M. Ireland, *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2011, 208, 2625-2632), inflamación (D. Makrygiannakis, *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 1219-1222), cornificación de la piel (E. Candi, *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2005, 6, 328-340), desmielinización en la esclerosis múltiple (F. G. Mastronardi, *et al.*, *J. Neurosci.*, 2006, 26, 11387-11396), regulación de quimiocinas (T. Loos, *et al.*, *Blood*, 2008, 112, 2648-2656), reparación de lesiones medulares (S. Lange, *et al.*, *Dev. Biol.*, 2011, 355, 205-214), y varios procesos celulares normales.

El papel de las PAD en la patogénesis de muchas enfermedades se ha hecho cada vez más evidente, ya que las enzimas que catalizan la citrulinación también producen autoanticuerpos que reconocen las proteínas citrulinadas. La introducción de citrulina, resultante de la actividad de PAD, modifica tanto la estructura como la funcionalidad de las proteínas. A niveles de actividad fisiológica, las PAD regulan muchas rutas de señalización celular como la diferenciación celular, la apoptosis y la transcripción de genes (György, *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2006, 38, 1662-1677). Durante la última década, se ha hecho cada vez más evidente que la actividad aberrante de las PAD está involucrada en muchas enfermedades inflamatorias humanas, tales como la artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés), la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple (N. K. Acharya, *J. Autoimmun.*, 2012, 38, 369-380).

PAD4 también se han conocido para la desaminación o citrulinación de una variedad de proteínas tanto *in vitro* como *in vivo*, con consecuencias de varias respuestas funcionales en una variedad de enfermedades, tal como, artritis reumatoide (RA), enfermedades con contribuciones neutrófilas a la patogénesis (por ejemplo, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa), junto con indicaciones oncológicas (J. E. Jones, *et al.*, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 2009, 12, 616-627). Se ha descubierto que PAD4 está involucrada en la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y más específicamente en la citrulinación de histonas que se produce durante la NETosis (J. Cedervall, A.-K. Olsson, *Oncoscience*, 2015, 2(11), 900-901). Así, la enzima PAD4 está vinculada

a enfermedades caracterizadas por niveles anormales de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). El papel propuesto de PAD4 en la NETosis es pertinente para la artritis reumatoide (RA), ya que las NET son deficientes en ausencia de PAD4 y ésta se libera extracelularmente en las articulaciones de la RA, probablemente debido al estado patológico de los neutrófilos de la RA.

5 Teniendo en cuenta que las NET están involucradas en muchas enfermedades, el potencial terapéutico de los fármacos inhibidores de las PAD sería significativo. Los inhibidores de PAD4 también pueden tener una mayor aplicabilidad como herramientas y terapias para enfermedades humanas a través de mecanismos epigenéticos.

10 En la literatura se conocen varios inhibidores de PAD que son selectivos para PAD4 (H. D. Lewis, *et al.*, *Nature Chemical Biology*, 2015, 11, 189-191). Algunos de estos compuestos son la cloroamidina, la fluorocloridina y sus análogos relacionados, que actúan como inhibidores basados en mecanismos que inactivan de forma irreversible a PAD4 y otras isozimas PAD. Los compuestos inhibidores de PAD4 tienen utilidad contra la artritis reumatoide (RA). Se ha descubierto que PAD4, detectada en el tejido sinovial, es responsable de la citrulinación de varias proteínas articulares. Estos sustratos de proteínas citrulinadas producen anticuerpos anticitrulinados que son responsables de la patogénesis de la enfermedad (Y. Kochi, *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70, 512-515).

20 También se sabe que los inhibidores de PAD4 alivian la actividad patológica en varias enfermedades. Algunos estudios específicos demuestran que el mecanismo de defensa de los neutrófilos para eliminar patógenos, también conocido como formación de NET, está asociado a la citrulinación de histonas (I. Neeli, *et al.*, *J. Immunol.*, 2008, 180, 1895-1902). Por lo tanto, los compuestos inhibidores de PAD4 se pueden usar en lesiones y patologías en las que se produce la formación de NET en los tejidos. Además, los inhibidores de PAD4 tienen una mayor aplicabilidad a las enfermedades neutrofilicas.

25 US20170105971 divulga el alivio, tratamiento y/o prevención de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la osteoartritis y la artralgia usando amidinas como compuestos inhibidores de PAD. Otra solicitud US20050159334 también analiza el tratamiento de la artritis reumatoide (RA) con la administración de un inhibidor de PAD adecuado.

30 El compuesto inhibidor de PAD cloroamidina, ha sido ampliamente estudiado para demostrar su eficacia en varios modelos de enfermedades animales como, artritis inducida por colágeno (V. C. Willis, *et al.*, *J. Immunol.*, 2011, 186(7), 4396-4404), colitis experimental inducida por dextrano sulfato de sodio (DSS, por sus siglas en inglés) (A. A. Chumanevich, *et al.*, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2011, 300(6), G929-G938), aterosclerosis y trombosis arterial en ratones MRL/lpr propensos al lupus (J. S. Knight, *et al.*, *Circ. Res.*, 2014, 114(6), 947-956), reparación de lesiones medulares (S. Lange, *et al.*, *Dev. Biol.*, 2011, 355(2), 205-214), y la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE, por sus siglas en inglés). El estudio sobre la colitis DSS demostró que la cloroamidina impulsa la apoptosis *in vitro* e *in vivo* de las células inflamatorias, lo que indica la eficacia de los inhibidores de PAD4 en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias.

40 PAD4 se expresa predominantemente en los granulocitos y está fuertemente vinculada a varias enfermedades. En múltiples tumores, PAD4 se encuentra sobreexpresada, afectando a la funcionalidad de p53 y a las rutas de cadena abajo. La unión del calcio a PAD promueve la conformación bioactiva, aumentando la actividad de PAD4 diez mil veces.

45 Slack, *et al.*, demostraron el uso de inhibidores de PAD4 en el tratamiento de cánceres (J. L. Slack, *et al.*, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2011, 68(4), 709-720). La sobreexpresión de PAD4 ya se había demostrado en numerosos tipos de cáncer (X. Chang, *et al.*, *BMC Cancer*, 2009, 9, 40). Se sugiere que los inhibidores de PAD4 también tienen un papel antiproliferativo. PAD4 desmina residuos de arginina en histonas en los promotores de genes objetivo de p53 tales como p21, que están involucrados en la detención del ciclo celular y la inducción de la apoptosis (P. Li, *et al.*, *Molecular & Cell Biology*, 2008, 28(15), 4745-4758).

50 US2010/249127 divulga compuestos de indolopiridinona sustituida y métodos para sintetizar estos compuestos. Divulga además composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de indolopiridinona sustituidos y métodos para tratar trastornos proliferativos celulares, tales como el cáncer.

55 WO2014/015905 divulga 2-(azaindol-2-il)benzimidazoles como inhibidores de PAD4, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y el uso de los compuestos o las composiciones en el tratamiento de varios trastornos.

60 Similarmente, H. D. Lewis, *et al.*, *Nature Chemical Biology*, 2015, 11(3), 189-191 divulga inhibidores selectivos de PAD4 que unen una forma deficiente de calcio de la enzima PAD4. Además, divulga la implicación de la inhibición de PAD4 en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y oncológicas a través de genética clínica y disrupción génica en ratones.

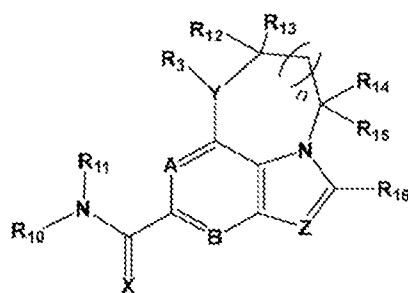
65 WO2016/185279 divulga derivados de benzoimidazol como inhibidores de PAD4. Los compuestos divulgados son útiles en el tratamiento de varios trastornos, por ejemplo, artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico,

colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo y psoriasis.

La inhibición de PAD es una estrategia viable para el tratamiento de numerosas enfermedades mencionadas anteriormente. Es necesario explorar el uso de inhibidores de PAD en otras enfermedades en las que está implicada una actividad desregulada de PAD. Aunque no se ha establecido un papel definitivo de la actividad de PAD desregulada en estas enfermedades, es plausible una vinculación directa. Sin embargo, se sigue sin satisfacer la necesidad de identificar y desarrollar inhibidores de PAD4 que puedan tratar con eficacia los trastornos mediados por PAD4.

Breve descripción de la invención

La presente divulgación da a conocer un compuesto de Fórmula (I)



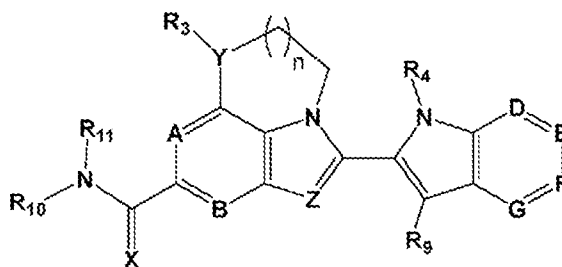
Fórmula (I)

sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocrystalos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde,

X se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; A es CR₁; B es CR₂; n es 0 o 1; R₁ y R₂ son hidrógeno; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆, y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆ y SO₂-alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno, y arilo de C₆; R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆ o NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂; R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; y R₁₆ se selecciona de heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos que se seleccionan de N o S, en donde, heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH.

La presente divulgación también divulga el compuesto de Fórmula (II)



Fórmula (II)

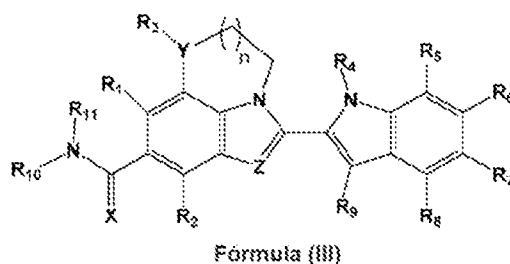
sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocrystalos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde,

X se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; A es CR₁; B es CR₂; D se selecciona de N o CR₅; E

es CR₆; F es CR₇; G es CR₈; n es 1-2; R₁, R₂ y R₉ son hidrógeno; R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆-arilo de C₆ y heteroarilo de C₁₋₆; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆ y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆ y SO₂-alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno y arilo de C₆; R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH; y R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆, y NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

La presente divulgación divulga además compuesto de Fórmula (III)



sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde,

X se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; n es 1-2; R₁, R₂ y R₉ son hidrógeno; R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆-arilo C₆ y heteroarilo C₁₋₆; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆, y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆ y SO₂-alquilo de C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno, y arilo de C₆; R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y COOH; y R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆, y -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

La presente divulgación describe además el proceso para preparar compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) o sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente divulgación divulga además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con otra u otras composiciones farmacéuticas.

La presente divulgación divulga además un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo, y psoriasis.

Estos y otros atributos, aspectos y ventajas del presente objeto se comprenderán mejor con referencia a la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Por comodidad, antes de seguir describiendo la presente divulgación, se recolectan aquí ciertos términos empleados en la memoria descriptiva y ejemplos. Estas definiciones se deben contemplar a la luz del resto de la

divulgación y tal como las entiende una persona experta en la técnica. Los términos se usan en la presente tienen los significados reconocidos y conocidos por los expertos en la técnica, sin embargo, para mayor comodidad y exhaustividad, a continuación se exponen términos particulares y sus significados.

- 5 Los artículos “un”, “una” y “el/la” se usan en la presente para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

10 A lo largo de esta descripción y las reivindicaciones a continuación, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” y “que comprende”, se entenderá que implican la inclusión de un número entero o paso o grupo de números enteros, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o paso o grupo de números enteros o pasos.

15 El término “que incluye” se usa para significar “que incluye pero no se limita a”. “Que incluye” y “que incluye pero no se limita a” se usan indistintamente.

En las fórmulas estructurales dadas en la presente y en toda la divulgación, se ha indicado el significado de los siguientes términos, a menos que se indique específicamente lo contrario.

20 Asimismo, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) puede ser sus estereoisómeros, diastereómeros, polimorfos, solvatos, cocristales o sales y composiciones farmacéuticamente aceptables.

25 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) contienen uno o más centros asimétricos (también denominados centros quirales) y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereoisómeros u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como los átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III), o en cualquier estructura química ilustrada en la presente, se pretende que la estructura abarque cualquier estereoisómero y todas las mezclas de los mismos. Así, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) que contienen uno o más reactivos quirales se pueden usar como modificaciones racémicas, que incluyen mezclas racémicas y racematos, mezclas enriquecidas enantioméricamente o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

35 Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) que contienen uno o más centros asimétricos se pueden resolver por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, tal resolución se puede llevar a cabo (1) por formación de sales, complejos u otros derivados diastereoisoméricos; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico para el estereoisómero, por ejemplo, por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía de gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere un paso adicional para liberar la forma deseada.

40 Alternativamente, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

45 Se debe entender que las referencias en la presente a compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) y sales de los mismos abarcan los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) como bases libres o como sales de los mismos, por ejemplo, como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Así, en una realización, la divulgación se dirige a compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) como base libre. En otra realización, la divulgación se dirige a compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II), y Fórmula (III) y sales de los mismos. En otra realización, la divulgación se dirige a compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Se apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I, II y III). De hecho, en ciertas realizaciones de la divulgación, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), la Fórmula (II) y la Fórmula (III) se pueden preferir a la base libre respectiva porque tales sales imparten mayor estabilidad o solubilidad a la molécula facilitando así la formulación en una forma de dosificación. Por consiguiente, la divulgación se dirige además a compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 “Exceso enantiomérico” (ee) es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado en porcentaje. En una modificación racémica, dado que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales, el exceso enantiomérico es cero (0 % ee). Sin embargo, si un enantiómero se enriqueciera de modo tal que constituyera 95 % del producto, posteriormente el exceso enantiomérico sería de 90 % ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, 5 %).

“Enriquecido enantioméricamente” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico (ee) es mayor a cero. Por ejemplo, “enriquecido enantioméricamente” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor a 50 % ee, mayor a 75 % ee, y mayor a 90 % ee. Por “enantioméricamente puro” se entienden los productos cuyo exceso enantiomérico es igual o mayor a 99 %.

5 Se incluyen en el alcance de los “compuestos de la divulgación” todos los solvatos (incluidos los hidratos), complejos, polimorfos, derivados radiomarcados y estereoisómeros de los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) y sales de los mismos.

10 Los compuestos de la divulgación pueden existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la divulgación pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de los mismos. Para los compuestos de la divulgación que están en forma cristalina, el experto apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en donde las moléculas disolventes se incorporan a la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden incluir disolventes no acuosos tales como etanol, alcohol isopropílico, *N,N*-
15 dimetilsulfóxido (DMSO, por sus siglas en inglés), ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden incluir agua como disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en donde el agua es el disolvente que se incorpora a la red cristalina se denominan típicamente “hidratos”. Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La divulgación incluye tales disolventes.

20 Se apreciará además que ciertos compuestos de la divulgación que existen en forma cristalina, incluidos los varios solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas son típicamente conocidas como “polimorfos”. La divulgación incluye tales polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los
25 polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan típicamente diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que se pueden usar para su identificación. Se apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, al cambiar o ajustar las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, los cambios de temperatura, presión
30 o disolvente pueden resultar en polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro en ciertas condiciones.

La divulgación también incluye compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de Fórmula (I, II y III) y sales de los mismos, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un
35 átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que comúnmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y flúor, tales como ³H, ¹¹C, ¹⁴C y ¹⁸F.

El término “cocrisales” se refiere a sólidos que son materiales cristalinos monofásicos compuestos por dos o más
40 compuestos moleculares y/o iónicos diferentes generalmente en una relación estequiométrica que no son ni solvatos ni sales simples.

El término “sustituido” en referencia a un grupo indica que se sustituye un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo. Se debe entender que el término “sustituido” incluye la disposición implícita de que
45 tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente y que la sustitución resulte en un compuesto estable (es decir, que no experimente espontáneamente transformaciones tales como reordenamiento, ciclización o eliminación). En ciertas realizaciones, un único átomo se puede sustituir con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en la presente para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

50 El término “polimorfos” se refiere a formas cristalinas de la misma molécula, y diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, velocidades de disolución y/o espectros vibracionales como resultado de la disposición o conformación de las moléculas en la red cristalina.

55 El término “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, y no son limitado a ello, alquilo de C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1-6 átomos de carbono, o 1-3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser grupos de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Los grupos alquilo preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, e isobutilo.
60

El término “C(O)-alquilo” se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente unido mediante un enlace carbonilo al resto de la molécula. Por ejemplo, C(O)-alquilo de C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono unidos mediante un enlace carbonilo al resto de la molécula.
65 Los grupos alquilo C(O) preferidos incluyen, sin limitación, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, y similares.

El término "SO₂-alquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente unido mediante un enlace sulfonilo al resto de la molécula. Por ejemplo, SO₂-alquilo de C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1-6 átomos de carbono, o 1-3 átomos de carbono unidos mediante un enlace sulfonilo al resto de la molécula. Los grupos SO₂-alquilo preferidos incluyen, sin limitación, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, y similares.

El término "alcoxilo" se refiere a un grupo alquilo unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Por ejemplo, alcoxilo de C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono unidos mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los grupos alcoxilo preferidos incluyen, sin limitación, -OCH₃ (metoxilo), -OC₂H₅ (etoxilo), y similares.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente unido mediante un enlace amino al resto de la molécula. Por ejemplo, alquilamino de C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono unidos mediante un enlace amino al resto de la molécula. Los grupos alquilamino preferidos incluyen, sin limitación, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, y similares.

El término "C(O)NR" se refiere a un grupo alquilamino como se define anteriormente unido mediante un enlace carbonilo al resto de la molécula. Los grupos C(O)NR preferidos incluyen C(O)NCH₃, C(O)NCH₂CH₃, y similares.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente unido mediante un enlace halo al resto de la molécula. Por ejemplo, haloalquilo de C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono unidos mediante un enlace halo al resto de la molécula. Los grupos haloalquilo preferidos incluyen, sin limitación, -CH₂Cl, -CHCl₂, y similares.

El término "halógeno" se refiere a un radical halógeno, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo. Un "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido sustituido por un radical halógeno. Un "haloalquilo de C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo de C₁₋₆ en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido sustituido por un radical halógeno. Un ejemplo de "haloalquilo" es el trifluorometilo o el 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado que tiene un número determinado de átomos de carbono. Por ejemplo, que no son limitantes, cicloalquilo de C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros, o 3 átomos miembros. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitante, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término "SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆" se refiere a un grupo cicloalquilo como se define anteriormente unido mediante un enlace sulfonilo al resto de la molécula. Por ejemplo, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unidos mediante un enlace sulfonilo al resto de la molécula. Los grupos SO₂-cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitante, -SO₂-cicloalquilo de C₃, y similares.

El término "arilo" se refiere a un anillo aromático con un número determinado de átomos de carbono. Por ejemplo, arilo de C₅₋₆ se refiere a un grupo arilo que tiene 5 o 6 átomos miembros, o 6 átomos miembros. Los grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo y similares.

El término "SO₂-arilo" se refiere a un grupo arilo como se define anteriormente unido mediante un enlace sulfonilo al resto de la molécula. Por ejemplo, SO₂-arilo de C₅₋₆ se refiere a un grupo arilo que tiene de 5 a 6 átomos de carbono unidos mediante un enlace sulfonilo al resto de la molécula. Los grupos SO₂-arilo preferidos incluyen, sin limitación, -SO₂-C₆H₅, -SO₂-C₆H₅, y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a anillos aromáticos que contienen de 1 a 5 heteroátomos en el anillo. Los grupos "heteroarilo" pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes si así se definen en la presente. Los anillos "heteroarilo de C₁₋₆" que tienen 1 o 6 carbonos como átomos miembros. El "heteroarilo" incluye piridinilo, tetrazolilo y pirazolilo. Un "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno.

Los términos "heterocíclico" y "heterociclilo" se refieren a anillos alifáticos monocíclicos saturados o insaturados que contienen 5, 6 o 7 miembros anulares que incluyen 1-5 heteroátomos o a anillos alifáticos bicíclicos saturados o insaturados que contienen 5, 6 o 7 miembros anulares que incluyen cada uno 1-5 heteroátomos. En ciertas realizaciones, los grupos "heterociclilo" son saturados. En otras realizaciones, los grupos "heterociclilo" son insaturados. Los grupos "heterociclilo" que contengan más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos "heterociclilo" pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en la presente. El término "heterociclilo" incluye piperidinilo, tetrahidropiranilo, azepinilo, oxazepinilo y azabicyclo[3.1.0]hexanilo.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance de un buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, acorde con

una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y presentan mínimos efectos toxicológicos no deseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o al hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido adecuado. La sal farmacéuticamente aceptable seleccionada derivada de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn; sales de bases orgánicas tales como *N,N'*-diacetiletilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, dicitclohexilamina, bencilamina, triquilamina, tiamina, guanidina, dietanolamina, α -feniletilamina, piperidina, morfolina, piridina, hidroxietilpiperidina, hidroxietilpiperidina, amonio, sales de amonio sustituido, sales de aluminio, y similares. Las sales también incluyen sales de aminoácidos tales como glicina, alanina, cistina, cisteína, lisina, arginina, fenilalanina y guanidina. Las sales pueden incluir, en su caso, sales de adición ácida, como sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, tosilatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, bencenosulfonatos, ascorbato, glicerofosfatos, cetoglutaratos.

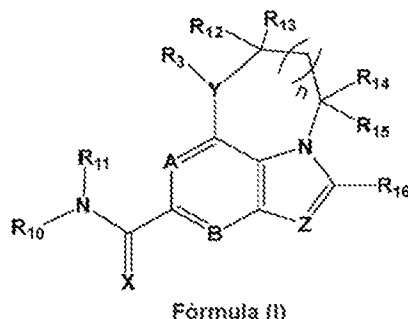
Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) contienen un grupo funcional básico y son por consiguiente capaces de formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables por un tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables representativas incluyen clorhidrato, bromohidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, acetato de fenilo, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, naftoato, hidroxinaftoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) y naftaleno-2-sulfonato.

El término "inhibidor PAD" o "inhibidor de PAD" se usa para identificar un compuesto, que es capaz de interactuar con las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y más específicamente en la citrulinación de histonas que ocurre durante la NETosis. Inhibir la actividad enzimática PAD4 significa reducir la capacidad de la enzima PAD4 para inhibir la formación de citrulina a través del proceso de citrulinación. Preferiblemente, tal inhibición es específica de la enzima PAD4.

Una vez descrito un término, se le aplica el mismo significado en toda la patente.

La utilidad de los inhibidores de PAD4 es muy amplia, como se describe en la sección de antecedentes. Sin embargo, la identificación y el desarrollo de compuestos inhibidores de PAD4 sigue siendo un problema, a pesar de su gran utilidad. Por lo tanto, se necesitan nuevos compuestos inhibidores de PAD4 para tratar los trastornos mediados por PAD4.

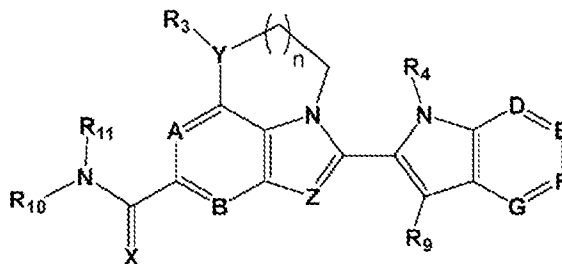
En la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde,



X se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; A es CR₁; B es CR₂; n es 0 o 1; R₁ y R₂ son hidrógeno; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆ y SO₂-arilo de C₆, en donde el SO₂-arilo de C₆ y el SO₂-alquilo de C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno y arilo C₆; R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆ o NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂; R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno y alquilo de C₁₋₆; y R₁₆ se selecciona de heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos que se seleccionan de N o S, en donde, heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH.

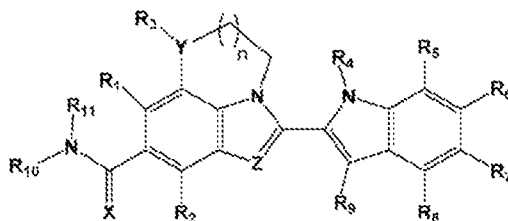
En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocrisales y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde,



Fórmula (II)

X se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; A es CR₁; B es CR₂; D se selecciona de N o CR₅; E es CR₆; F es CR₇; G es CR₈; n es 1-2; R₁, R₂ y R₉ son hidrógeno; R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆ y heteroarilo de C₁₋₆; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆ y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆ y SO₂-alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno y arilo de C₆; R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH, y; R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆, y NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (III), sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocrisales y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde,



Fórmula (III)

X se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; n es 1-2; R₁, R₂ y R₉ son hidrógeno; R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆ y heteroarilo de C₁₋₆; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆, y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆ y SO₂-alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno y arilo de C₆; R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH; y R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆, y -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

En una realización de la presente divulgación se proporciona compuesto de Fórmula (I) o sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocrystalos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona de un grupo que consiste en:

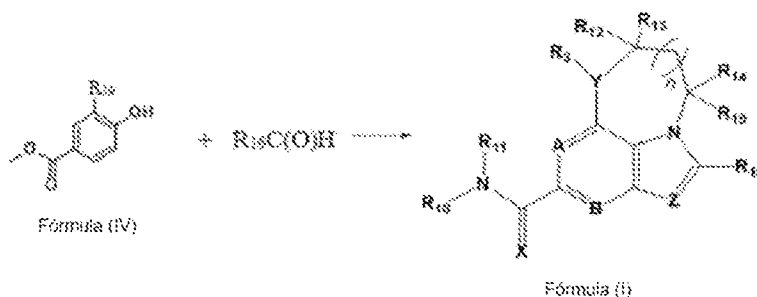
- 5 1) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 2) (R)-(3-aminopirrolidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 3) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-etil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 10 4) (2-(aminometil)piperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 5) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 6) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(1-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-6-oxa-2,9a-diazabenz[*cd*]azulen-4-il)metanona,
- 15 7) (R)-(3-aminopirrolidin-1-il)-(1-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-6-oxa-2,9a-diazabenz[*cd*]azulen-4-il)metanona,
- 8) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 20 9) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 10) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 11) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 25 12) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(3-etilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 13) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 14) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 30 15) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 16) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 35 17) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5,6-dimetoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 18) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-bencil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 19) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 40 20) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 21) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 22) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 45 23) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 24) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((3-fluoropiridin-4-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 50 25) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(pirazin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 26) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 27) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(pirimidin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 55 28) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 29) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 30) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridazin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 31) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-isobutil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 32) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5,6-difluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 65 33) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,

- 34) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 35) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 5 36) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 37) sal del ácido trifluoroacético de (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-(hidroximetil)bencil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 38) sal del ácido trifluoroacético (R,E)-N-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida,
- 10 39) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 40) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 15 41) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 42) ácido (R)-2-(2-(7-(3-aminopiperidina-1-carbonil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2-diazacenaftilen-2-il)-1H-indol-1-il)acético,
- 43) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 20 44) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 45) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 25 46) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 47) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 48) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 30 49) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 50) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 35 51) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-fluorobencil)-6-metoxi-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 52) (3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 53) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 40 54) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5,6-difluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 55) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-isobutil-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 45 56) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 57) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 58) (R,E)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-estiril-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 50 59) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((4-metiliazol-2-il)metil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 60) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-metoxi-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 55 61) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-(hidroximetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 62) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona,
- 63) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
- 60 64) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
- 65) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
- 65 66) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,

- 67) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 68) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-3-il)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 5 69) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 70) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 71) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 10 72) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 73) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 15 74) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 75) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 76) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-6-(metilsulfonyl)-5,6-dihidro-4H-imidazo [1,5,4-de] quinoxalin-8-il)metanona,
 20 77) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5,6-difluoro-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 78) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(6-ciclopropil-2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 25 79) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-6-(fenetilsulfonyl)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 80) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 81) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(6-((4-clorofenil)sulfonyl)-2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 30 82) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-6-(ciclopropilsulfonyl)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 83) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-6-((2-etoxietil)sulfonyl)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de] quinoxalin-8-il)metanona,
 35 84) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona,
 85) (R)-1-(8-(3-aminopiperidina-1-carbonil)-2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-6H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-6-il)etan-1-ona,
 86) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanetiona.
 40 87) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona, y
 88) (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona.

En una realización, la presente divulgación se relaciona con un proceso para preparar compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) o sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

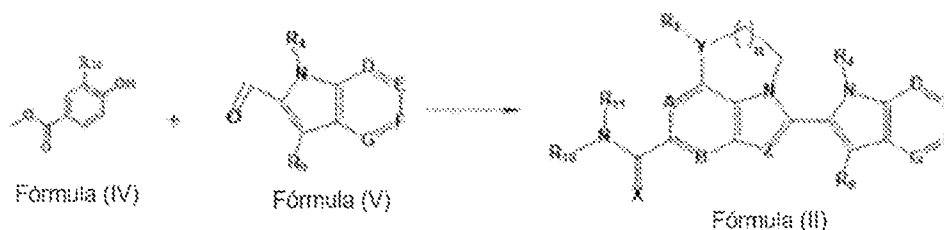
La divulgación se refiere además a un proceso para preparar compuestos de Fórmula (I), o sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, el proceso comprende la reacción de Fórmula (IV) y $R_{16}C(O)H$



en donde, R_{19} de Fórmula (IV) se selecciona de nitro y alcoxilo de C_{1-6} ; R_{16} de $R_{16}C(O)H$ se selecciona de

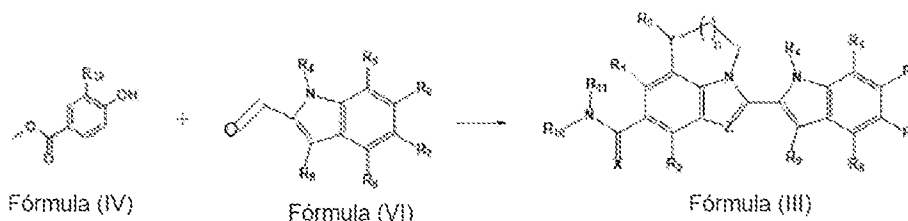
heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos que se seleccionan de N o S, en donde, heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquenilo de C₂₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH; X de la fórmula (I) se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; A es CR₁; B es CR₂; n es 0 o 1; R₁ y R₂ son hidrógeno; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆, y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆ y SO₂-alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno y arilo de C₆; R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆, y -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂; R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; y R₁₆ se selecciona de heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos que se seleccionan de N o S, en donde, heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquenilo de C₂₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH.

En una realización, la presente divulgación se relaciona con un proceso para preparar compuestos de Fórmula (II), o sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocrystalos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, comprendiendo el proceso la reacción de Fórmula (IV) y Fórmula (V)



en donde, R₁₉ de Fórmula (IV) se selecciona de nitro y alcoxilo de C₁₋₆; X de Fórmula (II) se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; A es CR₁; B es CR₂; D se selecciona de N o CR₅; E es CR₆; F es CR₇; G es CR₈; n es 1-2; R₁, R₂ y R₉ son hidrógeno; R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆-arilo de C₆ y heteroarilo de C₁₋₆; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆, y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆ y SO₂-alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno y arilo de C₆; R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆ y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆ y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH y -COOH; R₁₀ y R₁₁ se unen para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆ y -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂; D de la Fórmula (V) se selecciona de N o CR₅; E es CR₆; F es CR₇; G es CR₈; R₉ es H; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆ y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH.

En una realización, la presente divulgación se relaciona con un proceso para preparar compuestos de Fórmula (III), o sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocrystalos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, comprendiendo el proceso la reacción de Fórmula (IV) y Fórmula (VI)



en donde, R₁₉ de Fórmula (IV) se selecciona de nitro y alcoxilo de C₁₋₆; X de Fórmula (III) se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; n es 1-2; R₁, R₂ y R₉ son hidrógeno; R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆ y heteroarilo de C₁₋₆; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆ y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆ y SO₂-alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno y arilo de C₆; R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆ y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆ y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH y COOH; R₁₀ y R₁₁ se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆ y -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂; y R₉ de Fórmula (VI) es hidrógeno; R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆ y heteroarilo de C₁₋₆; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH y COOH.

La presente divulgación se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con otra u otras composiciones farmacéuticas.

En una realización, la presente divulgación se relaciona con la composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde la composición está en la forma seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, cápsula, polvo, jarabe, solución, aerosol y suspensión.

En una realización de la presente divulgación, se proporcionan compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe en la presente, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se deriva de bases inorgánicas tales como bases derivadas de Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn; sales de bases orgánicas tales como *N,N*-diacetiltilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, dicitohexilamina, bencilamina, trietilamina, tiamina, guanidina, dietanolamina, α -feniletilamina, piperidina, morfina, piridina, hidroxietilpiperidina, amonio, sales de amonio sustituido, sales de aluminio, y similares. Las sales también incluyen sales de aminoácidos tales como glicina, alanina, cistina, cisteína, lisina, arginina, fenilalanina y guanidina. Las sales pueden incluir, en su caso, sales de adición ácida, como sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroxaluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, tosilatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, bencenosulfonatos, ascorbates, glicerofosfatos, cetoglutaratos.

En una realización, la presente divulgación se relaciona con un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), o Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para el tratamiento y/o prevención de un trastorno mediado por PAD o trastornos asociados con PAD, seleccionados del grupo que consiste en lesión pulmonar inducida por ácido, síndrome de dificultad respiratoria, asma inducida por alérgenos, broncopulmonar alérgica, aspergilosis, conjuntivitis alérgica, alopecia, esclerosis lateral amiotrófica, inflamación, artritis, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes, dolor óseo, bronquiolitis, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis, síndrome de dolor regional complejo, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, urticaria fría familiar, gota, artritis gotosa, enfermedad injerto contra huésped, enfermedades intestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar inflamatoria, neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picadura de insecto, inflamación inducida por irritantes, artritis reumatoide juvenil, enfermedad renal, lesión renal causada por infecciones parasitarias, profilaxis del rechazo del trasplante renal, lesión pulmonar, lupus, nefritis lúpica, esclerosis múltiple, atrofia muscular, distrofia muscular, asma no inducida por alérgenos, osteoartritis, periodontitis, endometriosis peritoneal, inflamación inducida por irritantes vegetales, psoriasis, enfermedad pulmonar, fibrosis pulmonar, artritis piógena estéril, enfermedad renal, carditis reumática, enfermedad reumática, artritis reumatoide, sepsis, dolor intenso y colitis

ulcerosa.

En una realización, la presente divulgación se relaciona con un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento y/o prevención de una condición mediada por una o más familias de PAD o un trastorno proliferativo o cáncer, que comprende administrar a un sujeto que padece la condición mediada por una o más familias de PAD o un trastorno mediado por PAD, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente divulgación o la composición farmacéutica de la presente divulgación.

En una realización, la presente divulgación se relaciona con una combinación de los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) o la composición farmacéutica con otros agentes clínicamente relevantes o agentes biológicos para administrar a un sujeto que lo necesite.

En una realización, la presente divulgación se relaciona con un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento del cáncer, dicho método comprende la administración de una combinación de compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos junto con un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o más composiciones farmacéuticas, con otros agentes inmunomoduladores clínicamente relevantes a un sujeto que lo necesite.

Ejemplos

Como se usa en la presente, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society*. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva:

Abreviaturas:

AcOH	Ácido acético
BOC ₂ O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butilitio
BuOH	Butanol
Bz	Bencilo
Cbz	Carboxibencilo
cHex	Ciclohexano
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
DCM/CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
Dioxano	1,4-dioxano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
Et ₃ N	Trietilamina
Éter	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
HATU	Hexafluorofosfato de <i>o</i> -(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IPA	Alcohol isopropílico
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
LiOH	Hidróxido de litio
LCMS o LC/MS	Cromatografía líquida-espectroscopia de masas
MeOH	Metanol
Min	Minutos
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
Tetraquis de paladio	tetrakis(trifenilfosfina) de paladio
Pd/C	Paladio sobre carbono
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
Rb	De fondo redondo (matraz)
r.t./rt	Temperatura ambiente
Rt	Tiempo de retención
TFA	Ácido trifluoroacético

TFAA Anhídrido trifluoroacético
 THF/thf Tetrahidrofurano
 TLC/tic Cromatografía en capa fina
 TMEDA Tetrametiletilenediamina

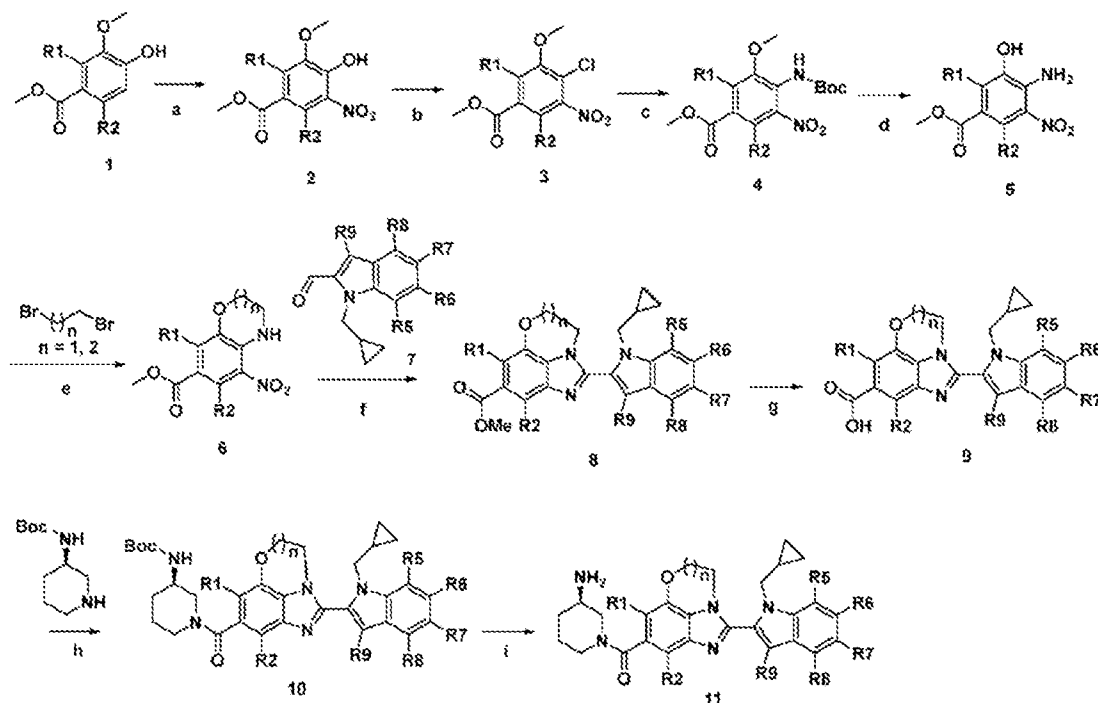
5

Los siguientes ejemplos proporcionan detalles sobre la síntesis, actividades y aplicaciones de los compuestos de la presente divulgación. Se debe entender que lo que sigue es sólo representativo, y que la presente divulgación no está limitada por los detalles expuestos en estos ejemplos.

10 Los compuestos de la presente divulgación se pueden obtener por varios métodos, incluida la química estándar. Cualquier variable previamente definida seguirá teniendo el significado previamente definido, a menos que se indique lo contrario. En los esquemas siguientes se exponen métodos sintéticos generales ilustrativos que se pueden adaptar fácilmente para preparar otros compuestos de la divulgación.

15 También se proporciona un proceso general como se muestra en el siguiente Esquema 1, para la preparación de compuestos de la Fórmula (I, II, y III), en donde todos los grupos son como se definieron anteriormente.

Esquema 1



20 Dicho proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula (I, II, y III) comprende los siguientes pasos:

Paso 1: El compuesto 1 se convirtió en compuesto 2 en condiciones estándar usando CH₃COOH y HNO₃ (condición de reacción a).

25 Paso 2: El tratamiento del compuesto 2 con cloruro de oxalilo (condición de reacción b) dio el intermediario 3.

Paso 3: El intermediario 3 se convirtió en el compuesto 4 usando carbamato de *tert*-butilo, Cs₂CO₃ y X-Phos (condición de reacción c).

30 Paso 4: El tratamiento del compuesto 4 con BBr₃ (condición de reacción d) dio el intermediario 5.

Paso 5: El intermediario 5 se convirtió en el compuesto 6 por la reacción con 1, ω-dibromoalcano y K₂CO₃ (condición de reacción e).

35 Paso 6: El compuesto 6 se acopló con el indol-2-carbaldehído sustituido 7 (condición de reacción f) para obtener el compuesto 8.

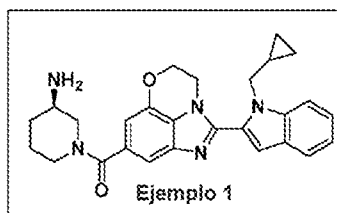
Paso 7: El compuesto 8 se hidrolizó (condición de reacción g) para obtener el compuesto 9.

Paso 8: El acoplamiento del compuesto **9** con (*R*)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (condición de reacción **h**) dio el intermediario **10**.

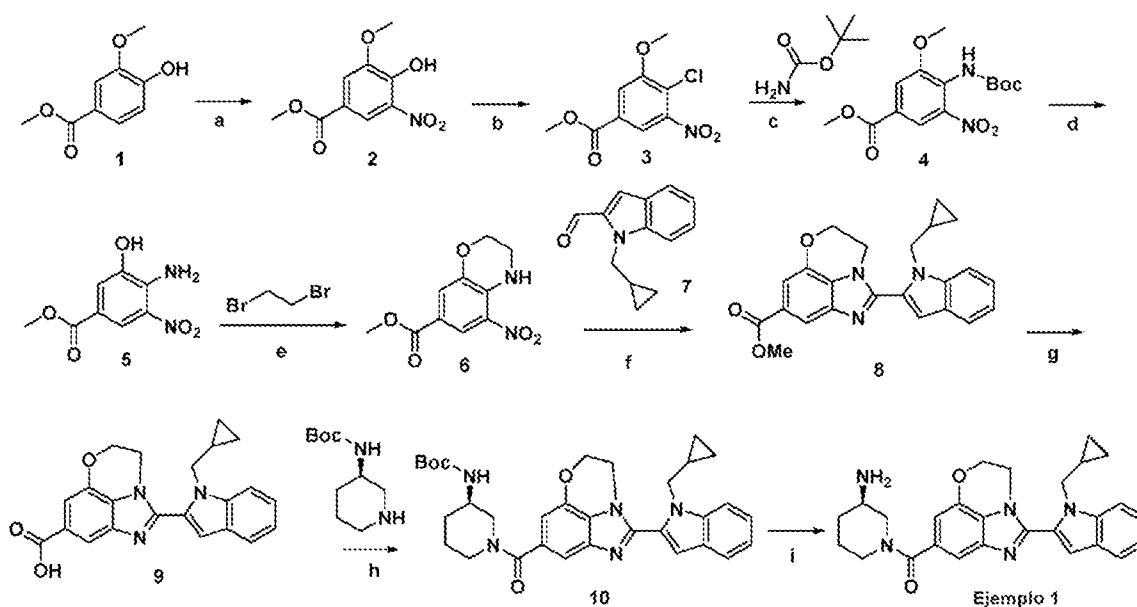
Paso 9: El compuesto **10** se convirtió en el compuesto final **11** por la desprotección Boc (condición de reacción **i**).

Los ejemplos que se ofrecen a continuación son meramente ilustrativos y, por lo tanto, no se deben interpretar como limitantes del alcance de la divulgación.

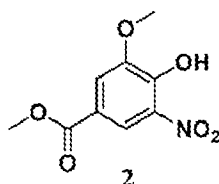
Ejemplo 1: síntesis de ((*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (**Ejemplo 1**)



Esquema 2

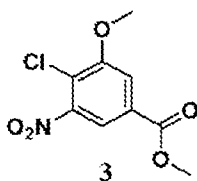


Paso 1: preparación de 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (**2**)



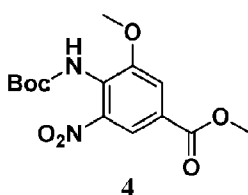
A una solución agitada de metil-4-hidroxi-3-metoxibenzoato (**1**, 20 g, 109,7 mmol) en CH_3COOH (100 mL) se añadió HNO_3 (5,9 mL, 94,4 mmol) a 0 °C por goteo y posteriormente la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4-5 h (condición de reacción **a**). A la mezcla de reacción se añadió agua helada y la mezcla de reacción se filtró para obtener el precipitado que se secó a alto vacío para obtener el producto como un sólido amarillo (18 g, 75 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_6$, 227,04; m/z encontrada, 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: preparación de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (**3**)



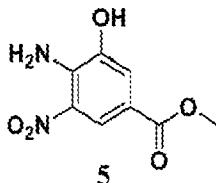
A una solución agitada de 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (**2**, 18 g, 79,29 mmol) en DMF (100 mL) se añadió lentamente cloruro de oxalilo (14,27 mL, 113,28 mmol) a 0 °C, y posteriormente la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80 °C por aproximadamente 12 h (condición de reacción **b**). A la mezcla de reacción se añadió agua helada y el sólido resultante se filtró. El sólido se secó a alto vacío para obtener el producto como un sólido marrón (17,5 g, 90 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₉H₈ClNO₅, 245,01; *m/z* encontrada, 246 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (**4**)



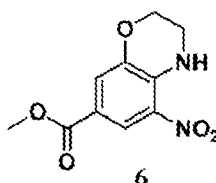
A una solución agitada de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (**3**, 6 g, 24,42 mmol) en *t*-butanol (50 mL) se añadió carbamato de *tert*-butilo (2,86 g, 24,42 mmol), Cs₂CO₃ (9,5 g, 29,31 mmol) y X-Phos (1,16 g, 2,44 mmol) bajo N₂. Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,44 g, 0,48 mmol) y se agitó por aproximadamente 10 min a temperatura ambiente y posteriormente la mezcla resultante se calentó a 100 °C por 12 h (condición de reacción **c**). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 mL × 3) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-20 % EtOAc en hexano) para obtener 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (2,5 g, rendimiento de 75 %) como un líquido incoloro. MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₈N₂O₇, 325,0; *m/z* encontrada, 326,3 [M+H]⁺.

Paso 4: preparación de 4-amino-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (**5**)



A una solución agitada de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (**4**, 3,5 g, 10,74 mmol) en DCM (30 mL) se añadió BBr₃ (3,5 mL) a -78 °C y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 h (condición de reacción **d**). El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. La mezcla de reacción se apagó con hielo y solución de bicarbonato de sodio (30 mL) y se extrajo con DCM (50 mL × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 4-amino-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (0,7 g, 35 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI): masa calculada para C₈H₈N₂O₅, 212,1; *m/z* encontrada, 213 [M+H]⁺.

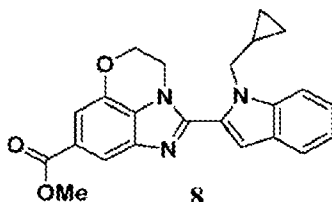
Paso 5: preparación de 5-nitro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**6**)



A una solución agitada de 4-amino-3-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (**5**, 1,1 g, 5,12 mmol) en DMF (10 mL) se añadió 1,2-dibromoetano (0,44 mL) y K₂CO₃ (0,86 g, 2,38 mmol) la mezcla resultante se calentó a 80 °C por 12 h (condición de reacción **e**). El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó

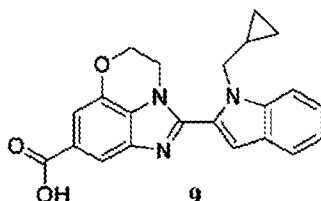
sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 0-20 % EtOAc en hexano) para obtener 5-nitro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (0,45 g, 89 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$, 238,2; *m/z* encontrada, 239,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Paso 6: preparación de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**8**)



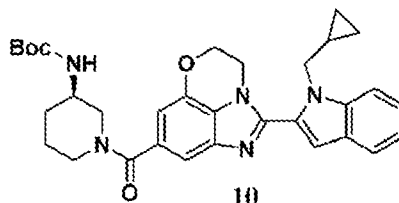
A la solución agitada de mezcla de 5-nitro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**6**, 0,2 g, 0,84 mmol) y 1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**7**, 0,18 g, 0,92 mmol) en EtOH (10 mL), se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0,73 g, 4,20 mmol) en agua (5 mL) y se agitó a 95 °C por 16 h (condición de reacción **f**). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (20 mL $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando gel de sílice con eluyente de 15-20 % de acetato de etilo en hexano para obtener 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (0,18 g, 12 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, 387,4; *m/z* encontrada, 388,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Paso 7: preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**9**)



A la solución agitada de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**8**, 0,18 g, 0,46 mmol) en MeOH (2 mL), se añadió una solución de NaOH 5 N (0,4 mL) y se agitó a 75 °C por 1 h (condición de reacción **g**). La mezcla de reacción se evaporó por completo. El bruto resultante se disolvió en agua y se acidificó usando ácido cítrico (pH ~4-6), se extrajo con DCM (20 mL $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto en forma de sólido amarillo y producir el ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico en forma de sólido marrón (0,07 g, 41 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$, 373,4; *m/z* encontrada, 374,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

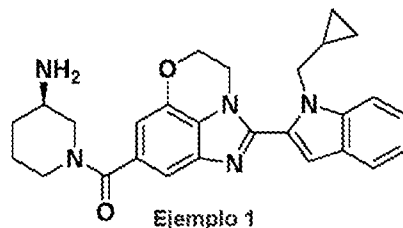
Paso 8: preparación de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidrooxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**10**)



A la solución agitada de ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-carboxílico (**9**, 0,089 g, 0,24 mmol) en DCM (2 mL), se añadió (*R*)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,05 g, 0,26 mmol), trietilamina (0,1 g, 0,72 mmol) seguido de una solución de 50 % de T_3P en acetato de etilo (0,2 g, 0,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 h (condición de reacción **h**). A la mezcla de reacción se añadió agua y el compuesto se extrajo con DCM (20 mL $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 5 % de MeOH en DCM para obtener el producto como un sólido amarillo (0,07 g, 53,8 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}$, 555,6; *m/z* encontrada, 556,3

[M+H]⁺.

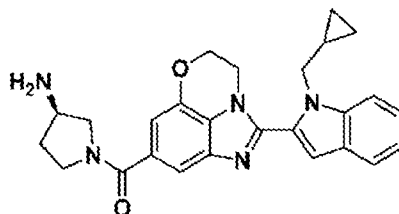
Paso 9: preparación de (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (**Ejemplo 1**)



A la solución agitada de (R)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**10**, 0,08 g, 0,14 mol) en diclorometano (10 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h (condición de reacción i). La mezcla de reacción se evaporó completamente, se disolvió en un volumen mínimo de agua (30 mL) y se basificó con solución saturada de NaHCO₃ (20 mL). El compuesto se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto como un sólido amarillo pálido (0,044 g, 67,5 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,68 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,69-4,68 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,69-2,65 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 1H), 1,23-1,22 (m, 2H), 0,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 0,28-0,27 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₂H₃₇N₅O₄, 455,0; *m/z* encontrada, 456,4 [M+H]⁺.

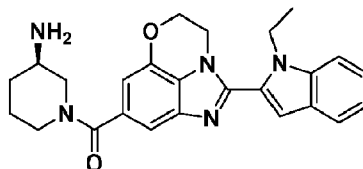
Los siguientes compuestos (**Ejemplos 2-8**) se sintetizaron usando el procedimiento anterior como se ejemplificó para el **Ejemplo 1** anterior con los reactivos correspondientes.

Ejemplo 2: (R)-(3-aminopirrolidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



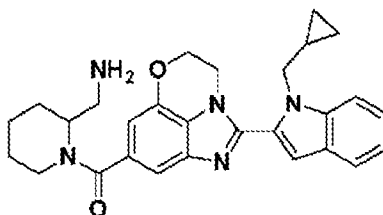
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,69 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,69 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4,56-4,55 (m, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H), 0,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 0,27-0,26 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₇N₅O₂, 441,22; *m/z* encontrada, 442,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-etil-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



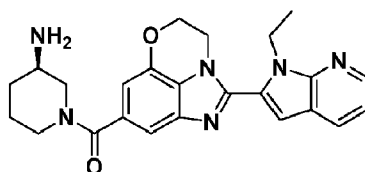
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,67 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,94 (bs, 1H), 2,78 (bs, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,31 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₇N₅O₂, 429,52; *m/z* encontrada, 430,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: (2-(aminometil)piperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



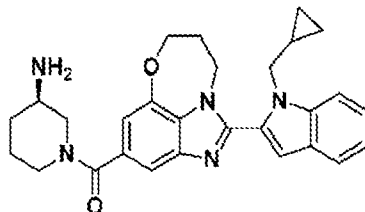
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,68 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 3H), 6,74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,97-3,96 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,13 (m, 6H), 0,37-0,27 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₂, 469,59; *m/z* encontrada, 470,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-etil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



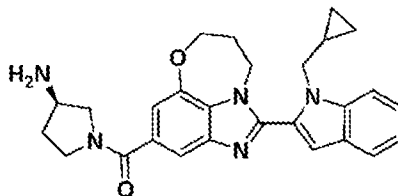
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8,42 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,43-1,33 (m, 5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₆N₆O₂, 430,51; *m/z* encontrada, 431,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(1-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-6-oxa-2,9a-diazabenz[*cd*]azulen-4-il)metanona



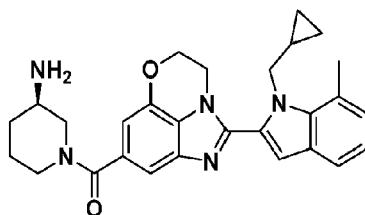
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,65 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,45-4,38 (m, 6H), 2,65 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,45-1,31 (m, 2H), 1,22 (m, 4H), 0,83 (s, 1H), 0,30 (m, 2H), 0,06 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₂, 469,59; *m/z* encontrada, 470,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: (*R*)-(3-aminopirrolidin-1-il)-(1-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-6-oxa-2,9a-diazabenz[*cd*]azulen-4-il)metanona



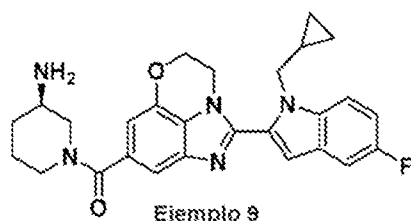
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,68-7,64 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 16 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,04 (bs, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,44-4,36 (m, 6H), 3,64 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 0,83 (m, 1H), 0,31 (m, 2H), 0,05 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₂, 455,56; *m/z* encontrada, 456,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilén-7-il)metanona

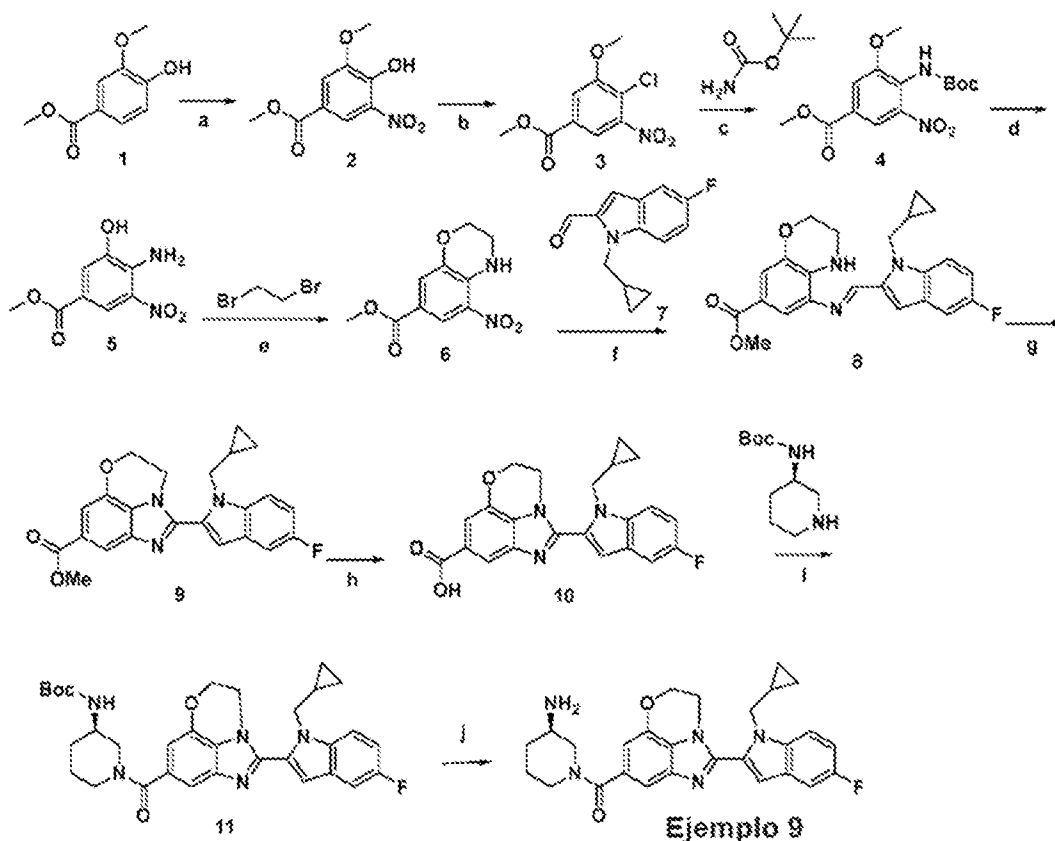


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 4,30 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 1,84-1,65 (m, 4H), 1,41 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 1,22 (m, 2H), 0,94 (bs, 1H), 0,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,15 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$, 469,5; m/z encontrada, 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9: síntesis de (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilén-7-il)metanona (**Ejemplo 9**)

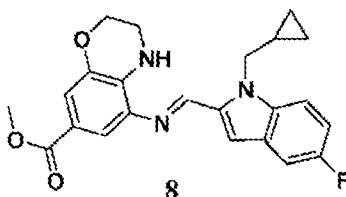


Esquema 3



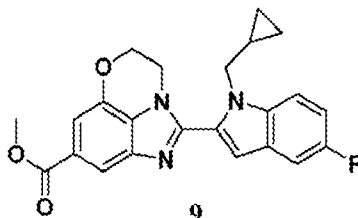
El procedimiento de reacción seguido para obtener el intermediario (6) fue similar al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 en el Esquema 2 anterior.

Paso 6: preparación de (E)-5-(((1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metilen)amino)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**8**)



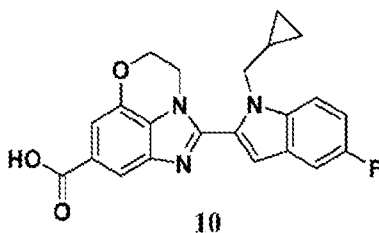
A una solución agitada de 5-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**6**, 0,25 g, 1,05 mmol) en etanol (6 mL), se añadieron 1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído (**7**, 0,27 g, 1,26 mmol), ditionito de sodio (0,91 g, 5,25 mmol) y agua (3 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C por 12 h en un tubo sellado (condición de reacción f). La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto como un sólido amarillo (0,25 g, bruto). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₂FN₃O₃, 407,45; *m/z* encontrada, 408,1 [M+H]⁺.

Paso 7: preparación de 2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**9**)



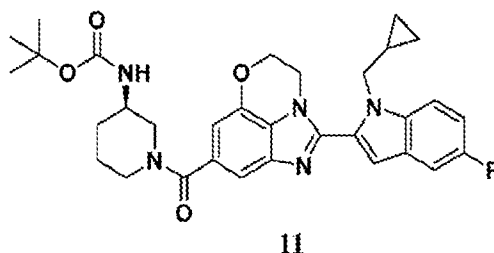
A una solución agitada de (E)-5-(((1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metilen)amino)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**8**, 0,25 g, 0,61 mmol) en tolueno (3 mL), se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (0,012 g, 0,0614 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C por 12 h (condición de reacción g). La mezcla de reacción se apagó con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando gel de sílice y eluyente de 15-20 % de acetato de etilo en hexano para obtener el producto como un sólido amarillo (0,15 g, 35 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₀FN₃O₃, 405,43; *m/z* encontrada, 406,1 [M+H]⁺.

Paso 8: preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**10**)



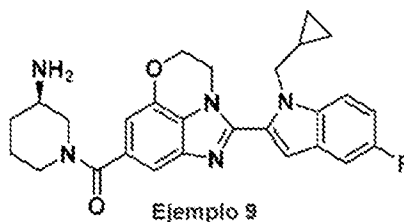
A una solución agitada de 2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**9**, 0,15 g, 0,37 mmol) en metanol (5 mL) se añadió una solución de NaOH 5 N (0,37 mL, 1,85 mmol) y se calentó a 80 °C por 1 h (condición de reacción h). El disolvente se evaporó completamente y se disolvió en agua (10 mL), se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con DCM (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto como un sólido amarillo (0,13 g, 90 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₁₈EN₃O₃, 391,40; *m/z* encontrada, 392,1 [M+H]⁺.

Paso 9: preparación de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**11**)



A una solución agitada de ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**10**, 0,13 g, 0,33 mmol) en DCM (4 mL), se añadieron (*R*)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,079 g, 0,398 mmol), trietilamina (0,09 mL, 0,66 mmol), anhídrido fosfónico de propilo en 50 % de acetato de etilo (0,316 mL, 0,498 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h (condición de reacción i). La mezcla de reacción se apagó con solución de bicarbonato de sodio (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando gel de sílice y eluyente de 5-10 % metanol en DCM para obtener el producto como un sólido amarillo (0,13 g, 68 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₃₂H₃₆FN₅O₄, 573,67; *m/z* encontrada, 574,3 [M+H]⁺.

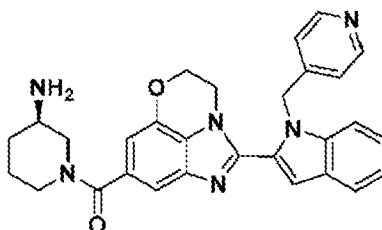
Paso 10: preparación de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-il)metanona (**Ejemplo 9**)



A una solución agitada de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**11**, 0,13 g, 0,226 mmol) en DCM (4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h (condición de reacción j). Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h (condición de reacción j). La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se lavó con éter y la mezcla de reacción se basificó usando solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando gel de sílice y eluyente de 5-10 % de metanol en DCM para obtener el producto como un sólido blanquecino (0,06 g, 57 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,72-7,68 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,69-4,64 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 4,15 (bs, 1H), 3,77 (bs, 1H), 2,91 (bs, 1H), 2,65 (bs, 2H), 1,84 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,64 (bs, 1H), 1,42 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,22 (bs, 3H), 0,34-0,27 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₈FN₅O₂, 473,55; *m/z* encontrada, 474,2 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos (**Ejemplos 10-60**) se sintetizaron usando el procedimiento anterior como se ejemplificó para el **Ejemplo 9**.

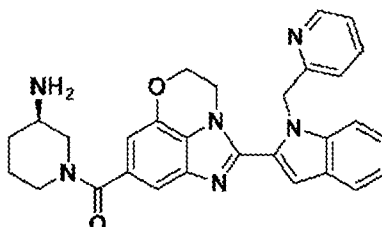
Ejemplo 10: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8,40-8,38 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,56-4,55

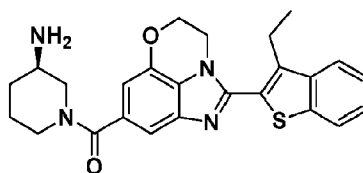
(m, 2H), 4,11(m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,01-1,8 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,44 (bs, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_2$, 492,23; m/z encontrada, 493 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridina-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



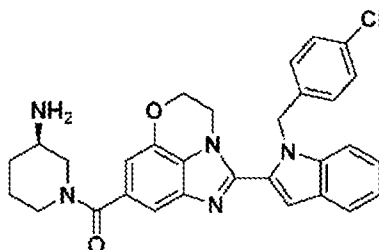
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,43 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,19-7,09 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,40 (bs, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_2$, 492,23; m/z encontrada, 493,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(3-etilbenzo[b]tiofen-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



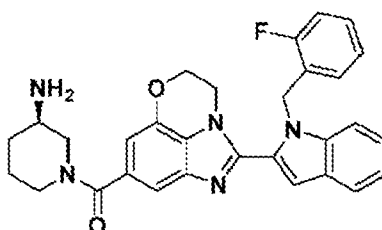
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,08 (m, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,48 (d, J = 8 Hz, 4H), 4,00 (bs, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,22 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_2S$, 446,57; m/z encontrada, 447,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-clorobencil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 4H), 7,15-7,09 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{28}ClN_5O_2$, 525,19; m/z encontrada, 526,2 $[M+H]^+$.

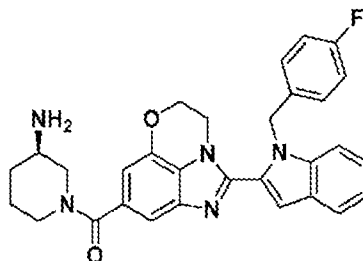
Ejemplo 14: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,67-6,63 (bs, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,41-1,39 (m, 1H), 1,22 (m,

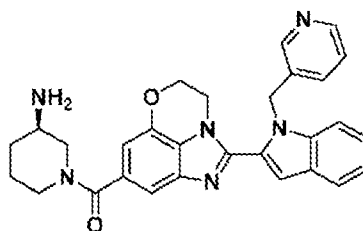
2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{28}FN_5O_2$, 509,22; m/z encontrada, 510,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



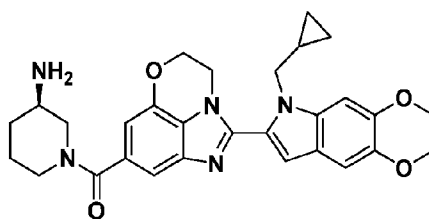
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 3H), 7,05 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,67 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,98-1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{28}FN_5O_2$, 509,59; m/z encontrada, 510,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



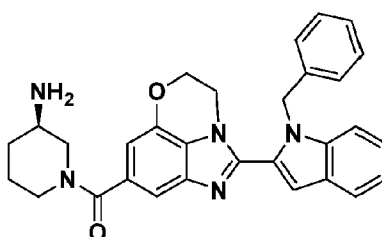
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29-7,12 (m, 4H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,68-4,55 (m, 4H), 4,12 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,42-1,12 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_2$, 492,58; m/z encontrada, 493,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5,6-dimetoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



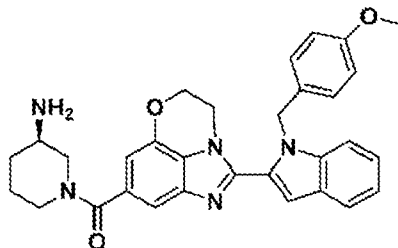
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,25 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,68 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,30-4,00 (s, 1H), 3,15 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,92 (bs, 2H), 2,70 (bs, 2H), 1,91 (bs, 1H), 1,81 (bs, 1H), 1,65 (bs, 1H), 1,44 (bs, 2H), 0,84 (s, 1H), 0,33-0,28 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{33}FN_5O_4$, 515,61; m/z encontrada, 516,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-bencil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



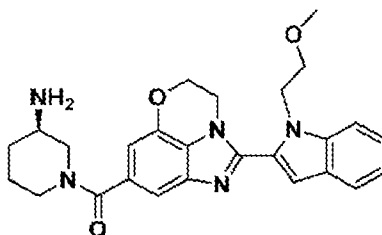
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,10 (m, 7H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,65 (bs, 1H), 2,88 (bs, 1H), 2,65 (bs, 1H), 1,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,83 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,63 (bs, 1H), 1,41-1,22 (m, 4H), 0,84 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₂, 491,6; *m/z* encontrada, 492,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



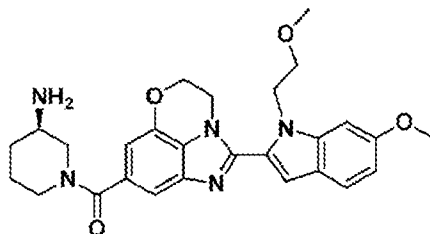
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,68 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23-7,22 (m, 2H), 7,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,01 (bs, 2H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,55-4,54 (m, 2H), 4,12 (bs, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,21-1,20 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₃, 521,62; *m/z* encontrada, 522,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: Síntesis de (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



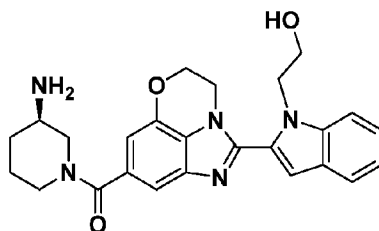
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,69-7,63 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,91 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,64 (t, *J* = 3,44 Hz, 2H), 4,56 (t, *J* = 4,24 Hz, 2H), 4,16 (bs, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,28 Hz, 2H), 3,41 (bs, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,91 (bs, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,87 (d, *J* = 12,04 Hz, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₉N₅O₃, 459,23; *m/z* encontrada, 460,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



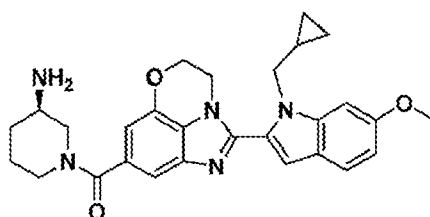
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,54 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,82-6,81 (m, 2H), 4,83 (d, *J* = 11,12 Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (t, *J* = 5,04 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,87 (d, *J* = 10,28 Hz, 2H), 2,04 (d, *J* = 11,80 Hz, 1H), 1,89-1,59 (m, 4H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,33-1,29 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₃₁N₅O₄, 489,19; *m/z* encontrada, 490,27 [M+1]⁺.

Ejemplo 22: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



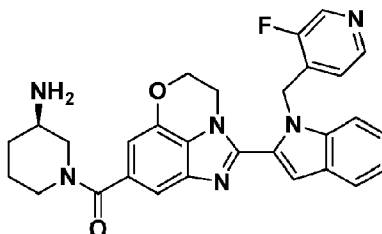
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,69 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,99 (bs, 2H), 4,77 (t, *J* = 5,36 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 3,84 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,74 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,84 (s, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,24-1,22 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₇N₅O₃ 445,21; *m/z* encontrada, 446,24 [M+H]⁺.

Ejemplo 23: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



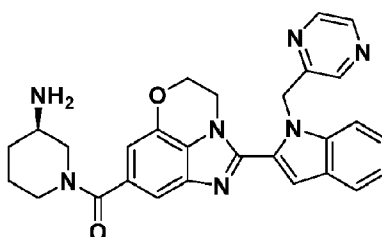
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,56 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 6,68 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,15 (bs, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,38 (d, *J* = 6,92 Hz, 1H), 2,92 (bs, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,86 (d, *J* = 9,28 Hz, 1H), 1,67 (bs, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,00 Hz, 1H), 0,35-0,30 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₃ 485,24; *m/z* encontrada, 486,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((3-fluoropiridin-4-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 8,53 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 4,72 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,32 Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,55 (t, *J* = 5,64 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,71 (t, *J* = 4,16 Hz, 2H), 4,56 (t, *J* = 3,08 Hz, 2H), 2,88 (bs, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,64 (bs, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,23-1,19 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₉H₂₇N₆O₂ 511,23; *m/z* encontrada, 511,14 [M+H]⁺.

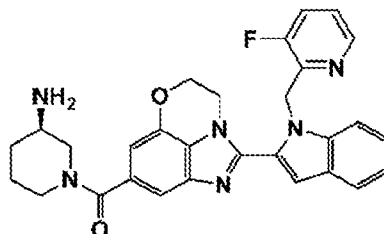
Ejemplo 25: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(pirazin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 8,49 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,72 (bs, 2H), 4,56 (bs, 2H), 4,15 (bs, 2H), 2,90 (bs, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 1,84 (bs, 2H), 1,64 (bs, 2H), 1,42 (bs, 1H), 1,23-1,22 (m, 1H). MS (ESI):

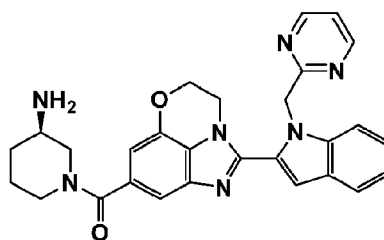
masa calculada para $C_{28}H_{27}N_7O_2$ 493,12; m/z encontrada, 494,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



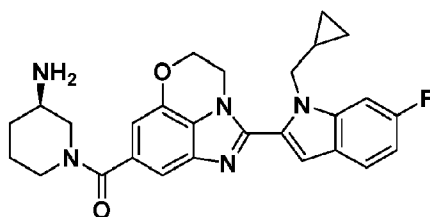
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,12 (d, J = 4,16 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,16 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,20 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 4,18 (bs, 2H), 2,87 (bs, 1H), 2,61 (m, 2H), 1,84 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{27}FN_6O_2$ 510,22; m/z encontrada, 511,18 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(pirimidin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



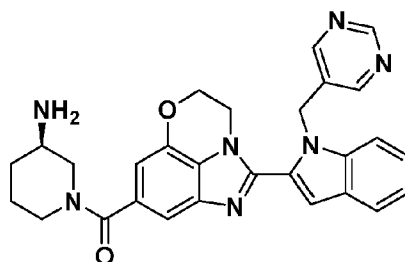
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,62 (d, J = 4,84 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,23-7,20 (t, J = 7,28 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,69 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 4,88 Hz, 2H), 4,17 (bs, 1H), 3,54 (bs, 1H), 2,87 (bs, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,83 (d, J = 10,96 Hz, 3H), 1,63 (s, 1H), 1,41-1,38 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{27}N_7O_2$ 493,22; m/z encontrada, 494,23 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



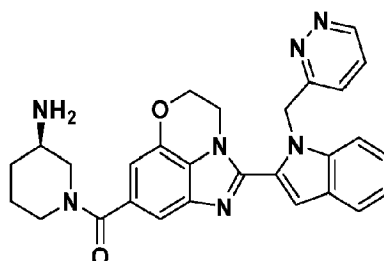
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,71-7,68 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,68-4,65 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 4,21 (bs, 1H), 3,61 (bs, 1H), 2,91 (bs, 1H), 2,63-2,61 (m, 1H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,66 (bs, 1H), 1,64-1,42 (m, 3H), 1,25-1,23 (m, 2H), 0,34-0,28 (m, 4H). MS (ESI): $C_{27}H_{28}FN_5O_2$ 473,12; m/z encontrada, 474,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



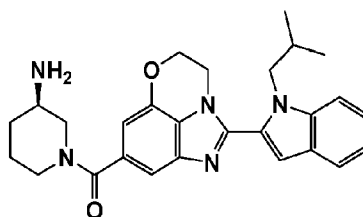
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,03 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,18 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,72 (bs, 2H), 4,57 (bs, 2H), 4,18 (bs, 2H), 3,60 (bs, 2H), 3,17 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,88 (bs, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 1,83 (bs, 1H), 1,65 (bs, 1H), 1,39-1,33 (bs, 1H), 1,23-1,22 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₂₇N₇O₂ 493,12; *m/z* encontrada, 494,27 [M+H]⁺.

Ejemplo 30: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridazin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



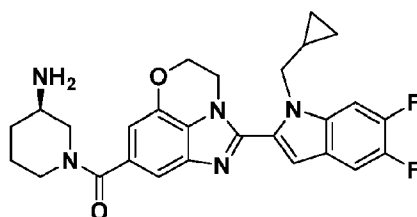
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,07 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,71 (bs, 2H), 4,57 (bs, 2H), 4,15 (bs, 1H), 3,54 (bs, 1H), 2,88 (bs, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H), 1,96 (bs, 2H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,64 (bs, 1H), 1,41-1,39 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₂₇N₇O₂ 493,12; *m/z* encontrada, 494,24 [M+H]⁺.

Ejemplo 31: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-isobutil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,17 (bs, 1H), 3,62 (bs, 1H), 2,90 (bs, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,1-2,04 (m, 1H), 1,86 (d, *J* = 9,84 Hz, 3H), 1,65 (bs, 1H), 1,43 (d, *J* = 9,68 Hz, 1H), 1,23 (m, 2H), 0,73 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₃₁N₅O₂ 457,25; *m/z* encontrada, 458,28 [M+H]⁺.

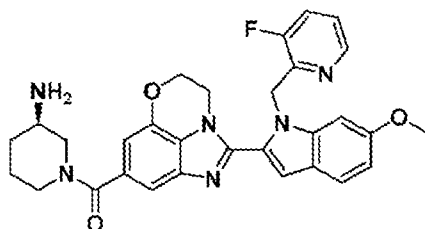
Ejemplo 32: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5,6-difluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,90-7,86 (m, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,68-4,62 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,24 (bs, 1H), 3,66 (bs, 1H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 1,86-

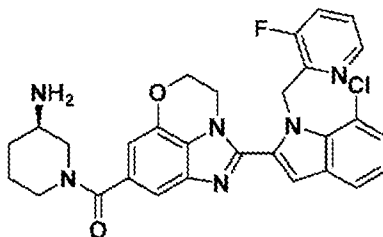
1,84 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,44 (m, 1H), 0,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,29 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_2N_5O_2$ 491,12; m/z encontrada, 492,25 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



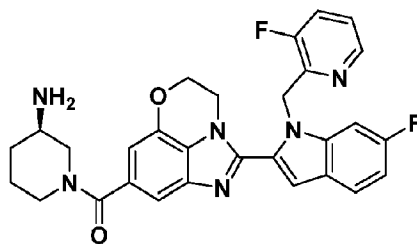
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,14 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,64 (d, $J = 4,32$ Hz, 2H), 4,54 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,08 (bs, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,72-1,71 (m, 1H), 1,55-1,53 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{29}FN_6O_3$ 540,60; m/z encontrada, 541,29 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



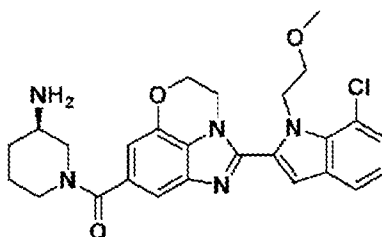
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,06 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,22-7,63 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,01 (bs, 1H), 3,75 (bs, 1H), 2,88 (bs, 1H), 2,66 (bs, 1H), 1,83 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,42 (s, 1H), 1,26-1,23 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{26}ClFN_6O_2$ 544,18; m/z encontrada, 545,27 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



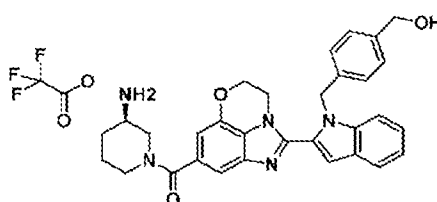
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,12 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,63 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,28 (bs, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,65 (bs, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{26}F_2N_6O_2$ 528,18; m/z encontrada, 529,26 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



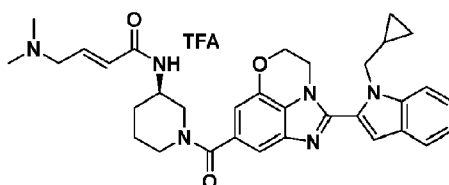
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,58 (t, *J* = 5,48 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,92 (bs, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,66 (bs, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₈ClN₅O₃ 493,1; *m/z* encontrada, 494,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 37: sal de ácido trifluoroacético de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-(hidroximetil)bencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



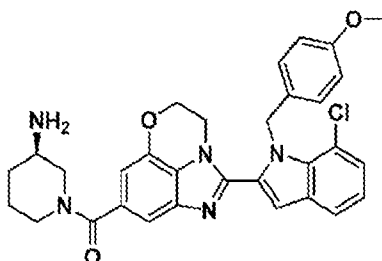
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,04 (bs, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,91 (bs, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,25-1,23 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₃ 521,2; *m/z* encontrada, 522,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 38: sal de ácido trifluoroacético de (*R,E*)-*N*-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida



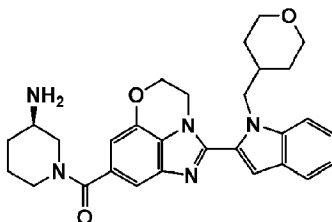
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,62 (bs, 1H), 8,29 (bs, 1H), 7,68 (t, *J* = 6,92 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,28 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 4,71-4,66 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,24-3,06 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 1,90 (bs, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 2H), 0,35-0,28 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₃₅H₃₉N₆F₃O₄ 566,30; *m/z* encontrada, 567,42.

Ejemplo 39: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



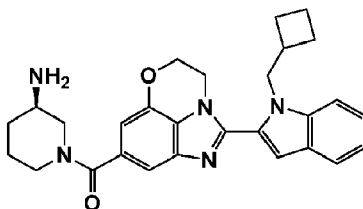
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,73-6,67 (m, 4H), 6,34 (s, 2H), 4,59 (t, *J* = 3,9 Hz, 2H), 4,53 (t, *J* = 3,3 Hz, 2H), 4,16 (bs, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,89 (bs, 1H), 2,66 (bs, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,64 (bs, 1H), 1,41-1,39 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₁H₃₀ClN₅O₃ 555,18; *m/z* encontrada, 556,36 [M+H]⁺.

Ejemplo 40: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



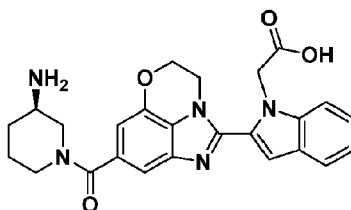
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,69 (d, *J* = 8,32 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,74 (d, *J* = 6,68 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,18 (bs, 1H), 3,70 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,40-3,39 (m, 1H), 3,09 (t, *J* = 10,88 Hz, 2H), 2,92 (bs, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,85 (d, *J* = 10,28 Hz, 2H), 1,69 (bs, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₉H₃₃N₅O₃ 499,26; *m/z* encontrada, 500,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 41: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



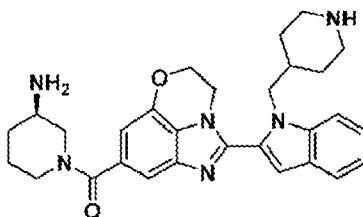
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,14 (bs, 2H), 2,97 (bs, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 6H), 1,63-1,57 (m, 3H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,23 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₂ 469,25; *m/z* encontrada, 470,31 [M+H]⁺.

Ejemplo 42: ácido (R)-2-(2-(7-(3-aminopiperidina-1-carbonil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-2-il)-1H-indol-1-il)acético



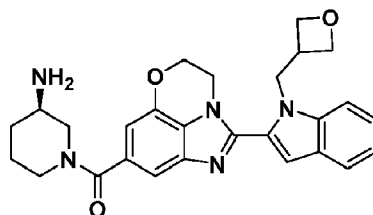
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,17 (bs, 2H), 2,95-2,88 (m, 4H), 1,79 (bs, 3H), 1,25-1,08 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₅N₅O₄ 459,18; *m/z* encontrada, 460,21 [M+H]⁺.

Ejemplo 43: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



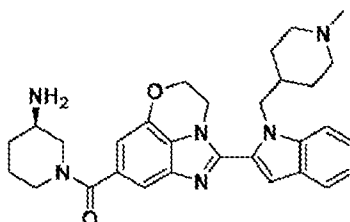
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,32 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,71 (d, *J* = 6,68 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,10 (bs, 1H), 2,91 (bs, 1H), 2,73 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,66-2,64 (m, 3H), 2,19 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,83 (bs, 2H), 1,66 (bs, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 3H), 0,97-0,89 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₉H₃₄N₆O₂ 498,1; *m/z* encontrada, 499,29 [M+H]⁺.

Ejemplo 44: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



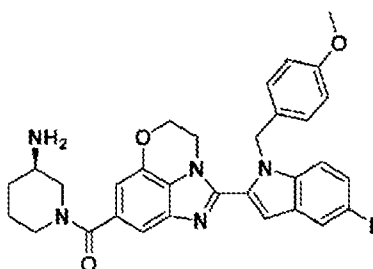
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,01-5,05 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,98-2,87 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₃ 471,23; *m/z* encontrada, 472,27 [M+H]⁺.

Ejemplo 45: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



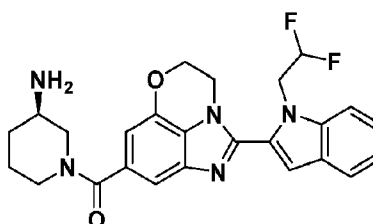
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,69-7,64 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 6,72 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,15 (bs, 1H), 3,63 (bs, 1H), 2,90 (bs, 1H), 2,66-2,56 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,73-1,72 (m, 2H), 1,60 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H), 1,11-0,92 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₀H₃₆N₆O₂ 512; *m/z* encontrada, 513,34 [M+H]⁺.

Ejemplo 46: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



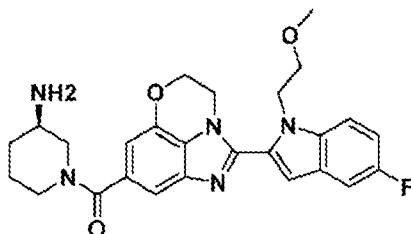
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,56-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,36 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,96 Hz, 3H), 6,02 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,18 (bs, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,89 (bs, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 9,92 Hz, 2H), 1,63-1,42 (m, 3H), 1,21 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₁H₃₀FN₅O₃ 539,23; *m/z* encontrada, 540,33 [M+H]⁺.

Ejemplo 47: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



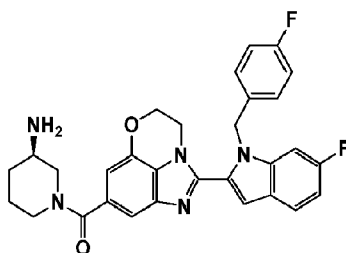
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (t, *J* = 55,4 Hz, 1H), 5,27 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,10 (bs, 1H), 3,70 (bs, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,86 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,66 (bs, 2H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,24-1,21 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₅F₂N₅O₂ 465,12; *m/z* encontrada, 466,26 [M+H]⁺.

Ejemplo 48: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5-fluoro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



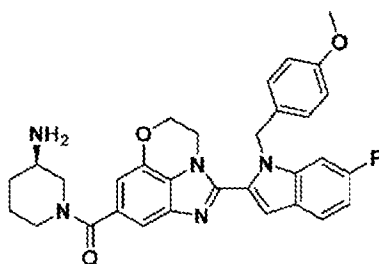
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,69-7,66 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,20 (bs, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,92 (bs, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 10,28 Hz, 1H), 1,69 (bs, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,23 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₈FN₅O₃ 477,23; *m/z* encontrada, 478,39 [M+H]⁺.

Ejemplo 49: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



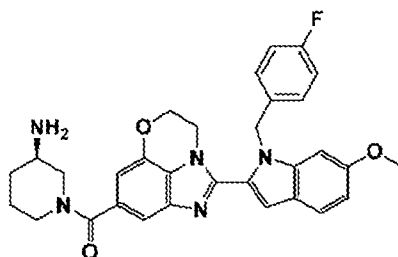
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,75-7,71 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,76 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 10,24 Hz, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,18 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 2,90 (bs, 1H), 2,66 (bs, 2H), 1,96 (bs, 1H), 1,84 (d, *J* = 9,68 Hz, 1H), 1,64 (bs, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,23 (bs, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₀H₂₇F₂N₅O₂ 527,21; *m/z* encontrada, 528,36 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



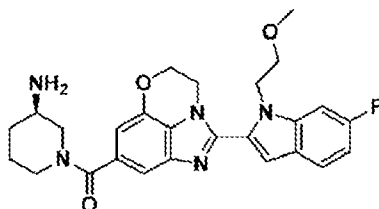
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,73-7,70 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 10,08 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,76 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,76 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 6,96 Hz, 1H), 6,78-6,72 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,11 (bs, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,89 (bs, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 1,84 (d, *J* = 10,48 Hz, 1H), 1,64 (bs, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₁H₃₀FN₅O₃ 539,23; *m/z* encontrada, 540,27 [M+H]⁺.

Ejemplo 51: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-fluorobencil)-6-metoxi-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



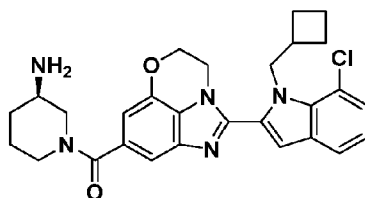
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,59 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 3H), 6,80 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,16 (bs, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,88 (bs, 1H), 2,62 (bs, 2H), 1,83-1,65 (m, 3H), 1,39-1,33 (m, 1H), 1,23 (bs, 1H), 1,19-1,10 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₃₁H₃₀FN₅O₃ 539,23; *m/z* encontrada, 540,42 [M+H]⁺.

Ejemplo 52: (3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



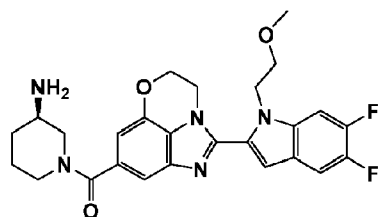
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,71-7,67 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,88 (t, *J* = 5,16 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,13 (bs, 2H), 3,65 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,91-2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,66 (bs, 2H), 1,42 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,27-1,17 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₈FN₅O₃ 477,12; *m/z* encontrada, 478,26 [M+H]⁺.

Ejemplo 53: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



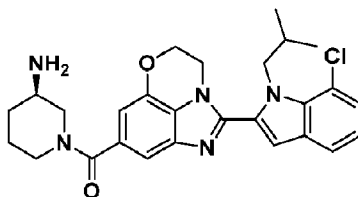
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,60-4,56 (m, 4H), 4,18 (bs, 1H), 3,64 (bs, 1H), 2,92 (bs, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 1,86 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,69-1,52 (m, 6H), 1,42-1,38 (m, 4H), 1,23 (bs, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₃₀ClN₅O₂ 503,26; *m/z* encontrada, 504,44 [M+H]⁺.

Ejemplo 54: (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5,6-difluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



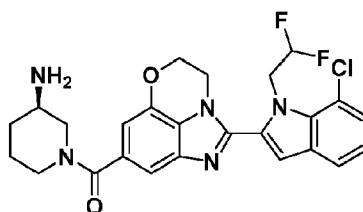
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,81-7,76 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,88 (t, *J* = 5,08 Hz, 2H), 4,61 (d, *J* = 4,44 Hz, 2H), 4,56 (d, *J* = 4,16 Hz, 2H), 4,16 (bs, 1H), 3,65 (t, *J* = 5,28 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,90 (bs, 1H), 2,67-2,64 (m, 3H), 1,85 (d, *J* = 11,04 Hz, 1H), 1,66 (bs, 2H), 1,42 (d, *J* = 9,44 Hz, 1H), 1,26-1,20 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₇F₂N₅O₃ 495,21; *m/z* encontrada, 496,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 55: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-isobutil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



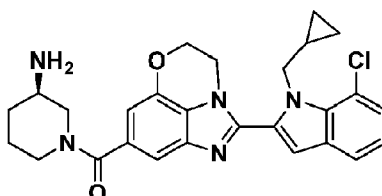
- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,95 (d, J = 7,24 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,16 (bs, 1H), 3,68 (bs, 1H), 2,92 (bs, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 4H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,60 (s, 6H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 492,02; m/z encontrada, 492,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 **Ejemplo 56:** (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



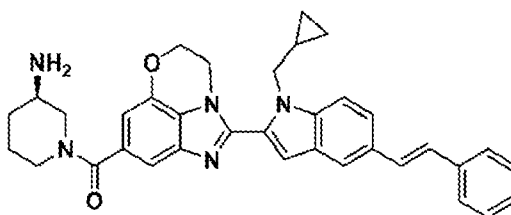
- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,39 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 5,71 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,13 (bs, 1H), 3,71 (bs, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,65 (bs, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,23 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 499,16; m/z encontrada, 500,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 **Ejemplo 57:** (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



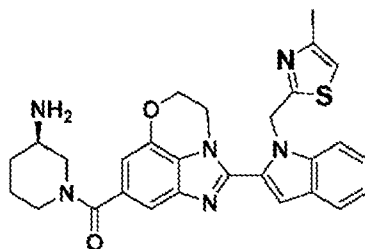
- 25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16-7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,0-5,9 (bs, 2H), 5,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,61-4,56 (m, 4H), 4,11 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,96-2,94 (m, 2H), 1,94-1,46 (m, 4H), 1,11 (s, 1H), 0,88-0,84 (m, 2H), 0,27-0,25 (m, 2H), 0,04-0,03 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 490,0 m/z encontrada, 490,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

- 30 **Ejemplo 58:** (*R,E*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-estiril-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



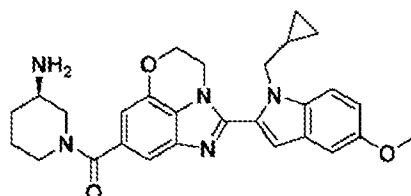
- 35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,84 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 4H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 4,71-4,66 (m, 4H), 4,57 (s, 2H), 4,0-3,9 (bs, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,89-1,22 (m, 5H), 0,88-0,84 (m, 1H), 0,33-0,26 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$, 557,0 m/z encontrada, 558,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 59: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



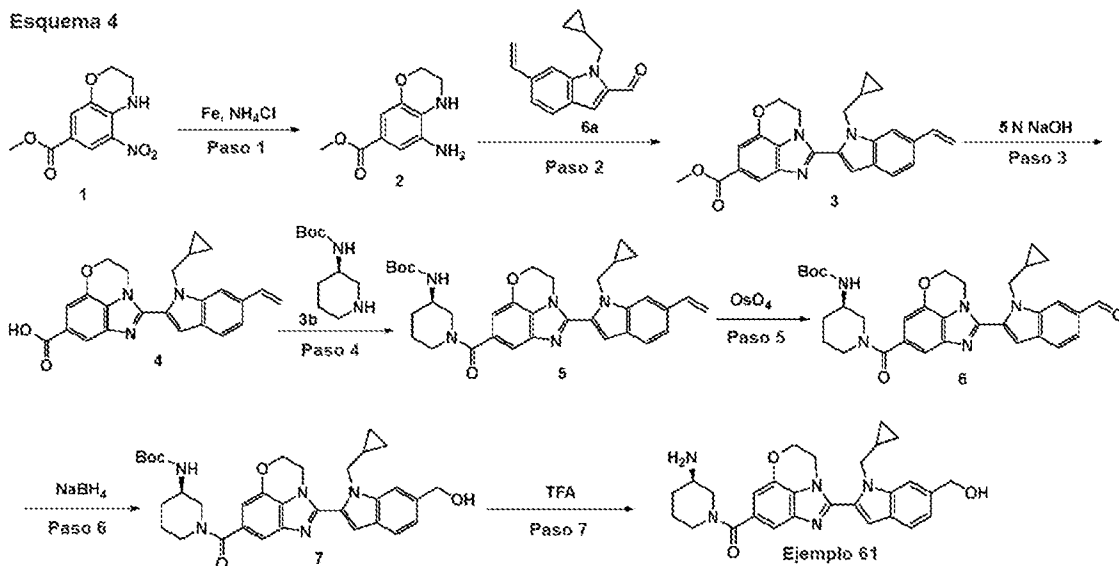
5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,77-7,64 (m, 2H), 7,31-7,30 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,023 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,05-2,9 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}$, 484,20; m/z encontrada, 485,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Ejemplo 60:** (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



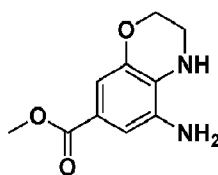
15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,56 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 3,96-3,9 (bs, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,95 (s, 1H), 2,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,89-1,26 (m, 6H), 0,88-0,84 (m, 1H), 0,33-0,26 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$, 485,5 m/z encontrada, 486,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ejemplo 61:** (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-(hidroximetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona



25 El intermediario 1 se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Esquema 3.

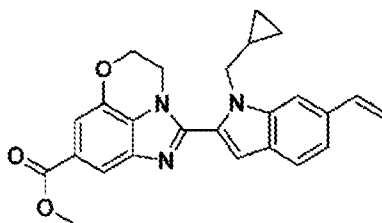
Paso 1: síntesis de 5-amino-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**2**)



A una solución agitada de 5-nitro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**1**, 11,0 g, 46,18 mmol) en una mezcla de etanol (110 mL, 10 vol) y agua (33 mL, 3 vol) se añadió cloruro de amonio (37,0 g, 692,0 mmol) y polvo de hierro (38,6 g, 692,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 80 °C por 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se evaporó, se filtró a través de celita y el lecho de celita se lavó con acetato de etilo (200 mL × 3). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 5-amino-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**2**) como un sólido marrón. Rendimiento: 9,0 g (93 %).

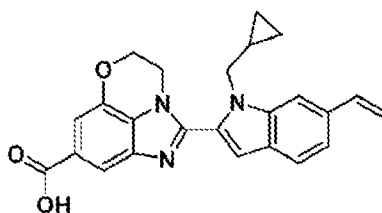
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 6,86 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (s, 2H). MS (ESI): 208,12; *m/z* encontrada, 209,20 [M+H]⁺1.

Paso 2: síntesis de 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**3**)



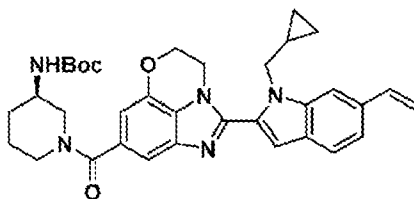
A una solución agitada de 5-amino-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**2**, 1,0 g, 4,80 mmol) y 1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-carbaldehído (**6a**, 1,2 g, 5,70 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL) y agua (3,0 mL), se añadió peroxomonosulfato de potasio (0,88 g, 5,76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (20 mL × 2) y metanol (10 mL × 2). El compuesto obtenido se secó al vacío para obtener 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,550 g (bruto). MS (ESI) 413,17; *m/z* encontrada, 414,26 [M+H]⁺1.

Paso 3: síntesis del ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**4**)



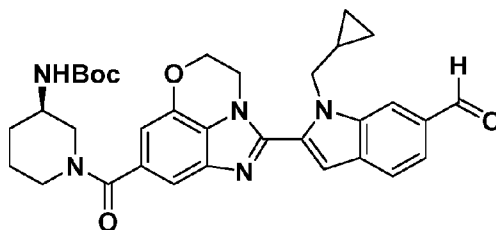
A una solución agitada de 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**3**, 0,55 g, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) y metanol (3,0 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio 5 N (3,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El bruto resultante se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó con solución saturada de ácido cítrico a 0 °C hasta un pH 2-3. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (10 mL × 2). El compuesto obtenido se secó al vacío para obtener el ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,440 g (bruto). MS (ESI) 399,16; *m/z* encontrada, 400,16 [M+H]⁺1.

Paso 4: síntesis de (R)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**5**)



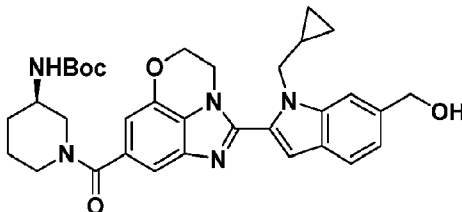
A una solución agitada de ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**4**, 0,44 g, 1,10 mmol) en diclorometano (10,0 mL), se añadieron (*R*)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**, 0,26 g, 1,29 mmol) y trietilamina (0,4 mL, 3,31 mmol), seguido de la adición de anhídrido propilfosfónico (solución en 50 % en acetato de etilo, 0,8 mL, 3,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12,0 g de RediSep y 70 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**5**) como un sólido marrón. Rendimiento: 0,250 g (44 %). MS (ESI) 581,30; *m/z* encontrada, 582,41 [*M*+1]⁺.

Paso 5: preparación de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-formil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**6**)



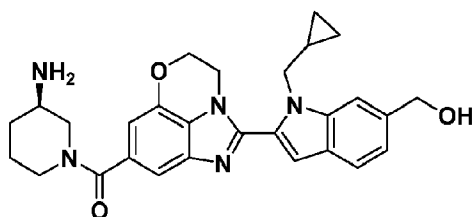
A una solución agitada de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**5**, 0,25 g, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 mL) y agua (3,0 mL), se añadieron tetróxido de osmio (0,6 mL, 0,08 mmol) y peryodato de sodio (0,29 g, 1,37 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 min. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12,0 g de RediSep y 70 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-formil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**6**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,200 g (80 %). MS (ESI) 583,28; *m/z* encontrada, 584,30 [*M*+1]⁺.

Paso 6: preparación de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-(hidroximetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**7**)



A una solución agitada de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-formil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**6**, 0,2 g, 0,34 mmol) en metanol (10,0 mL), se añadió borohidruro de sodio (0,014 g, 0,34 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12,0 g de RediSep y 70 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-(hidroximetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**7**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,100 g (51 %). MS (ESI) 585,30; *m/z* encontrada, 586,30 [*M*+1]⁺.

Paso 7: preparación de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-(hidroximetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (**Ejemplo 61**)

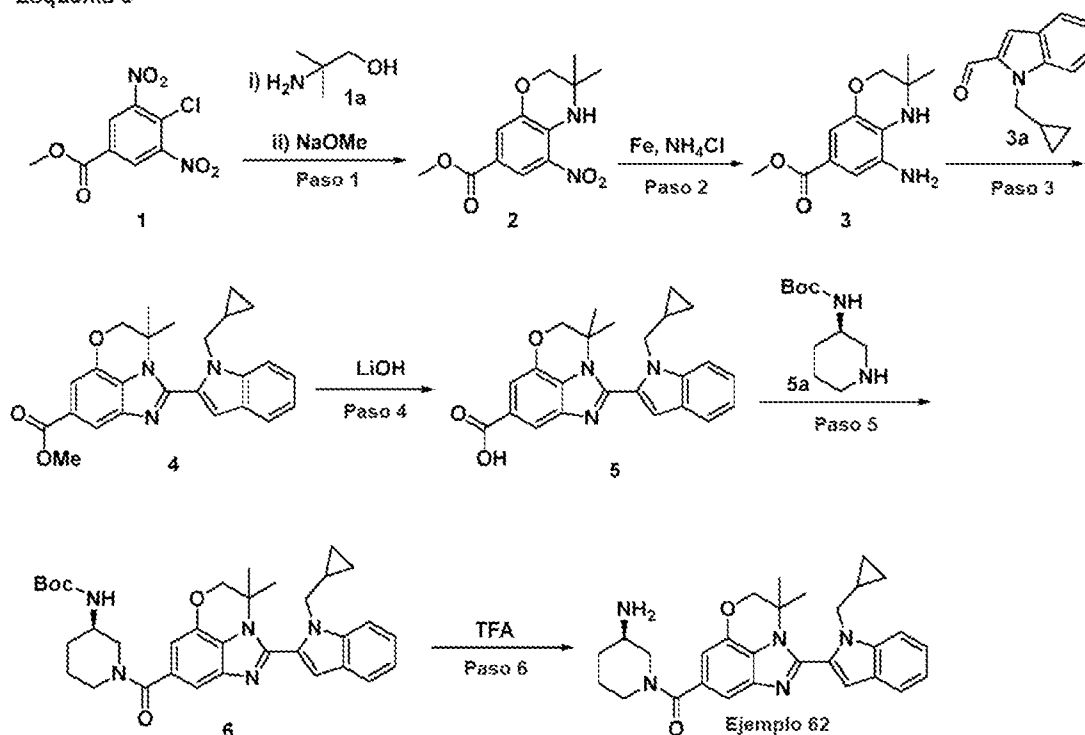


A una solución agitada de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-(hidroximetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**6**, 0,1 g, 0,17 mmol) en diclorometano (10,0 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró completamente, se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). El compuesto se extrajo con diclorometano (10 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto. El bruto se purificó por HPLC de preparación inversa para obtener (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-(hidroximetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0,0023 g (0,02 %).

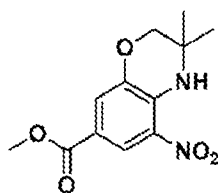
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,70-4,65 (m, 6H), 4,56 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 3H), 1,66 (s, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 0,35-0,29 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₃ 485,24; *m/z* encontrada, 486,32 [M+H]⁺.

Ejemplo 62: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona

Esquema 5

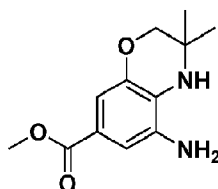


Paso 1: síntesis de 3,3-dimetil-5-nitro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**2**)



A la solución agitada de metil-4-cloro-3,5-dinitrobenzoato (**1**, 5,0 g, 19,19 mmol) en metanol (30,0 mL), se añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (**1a**, 2,6 g, 28,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después de 3 h, se añadió una solución de 25 % de metóxido de sodio en metanol (12,5 mL, 57,6 mmol) en la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a 80 °C por 3 h. Una vez finalizada la reacción, se diluyó con agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua. El bruto se secó a presión reducida para obtener 3,3-dimetil-5-nitro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1,8 g (35 %). MS (ESI): 266,0; *m/z* encontrada, 267,1 [M+H]⁺.

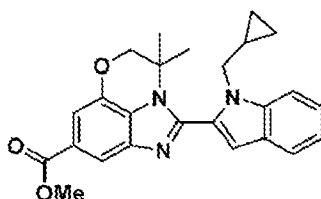
Paso 2: síntesis de 5-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**3**)



A una solución agitada de 3,3-dimetil-5-nitro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**2**, 1,8 g, 6,76 mmol) en etanol (20 mL) - agua (10 mL) se añadieron cloruro de amonio (5,4 g, 101,4 mmol) y polvo de hierro (5,6 g, 101,4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 60 °C por 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se evaporó, se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo (50 mL × 3). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 5-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**3**) como un sólido amarillo.

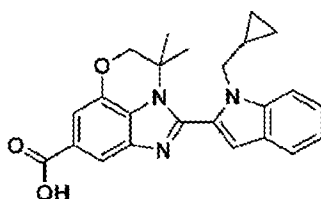
Rendimiento: 1,0 g (55 %). MS (ESI): 236,11; *m/z* encontrada, 237,20 [M+H]⁺.

Paso 3: síntesis de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**4**)



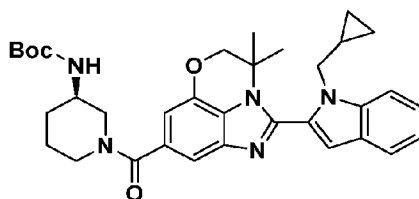
A una solución agitada de 5-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**3**, 0,5 g, 2,12 mmol) y 1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**3a**, 0,46 g, 2,33 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL) y agua (0,5 mL), se añadió peroxomonosulfato de potasio (oxona, 0,39 g, 2,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (10 mL × 2) y metanol (5 mL × 2). El compuesto obtenido se secó al vacío para obtener 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,50 g, bruto, MS (ESI): 415,19; *m/z* encontrada, 416,27 [M+H]⁺.

Paso 4: síntesis del ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**5**)



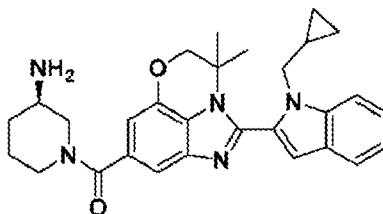
A una solución agitada de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**4**, 0,5 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 mL) y metanol (5,0 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio 5 N (5,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró completamente a presión reducida. El bruto resultante se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó con solución saturada de ácido cítrico a 0 °C hasta un pH 2-3. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (10 mL × 2). El compuesto obtenido se secó al vacío para obtener el ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**5**) como un sólido naranja. Rendimiento: 0,50 g (bruto). MS (ESI) 401,17; *m/z* encontrada, 402,27 [M+H]⁺.

Paso 5: síntesis de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**6**)



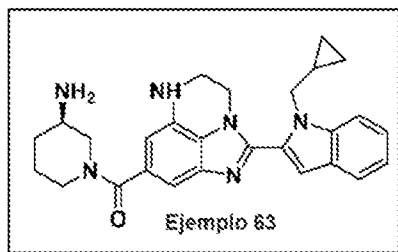
A una solución agitada de ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**5**, 0,5 g, 1,25 mmol) en diclorometano (20,0 mL), se añadieron (*R*)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (**5a**, 0,3 g, 1,49 mmol) y trietilamina (0,6 mL, 3,99 mmol), seguido de la adición de anhídrido propilfosfónico (solución en 50 % en acetato de etilo, 2,5 mL, 3,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (40 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12,0 g de RediSep y 70 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**6**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,25 g (34 %). MS (ESI) 583,32; *m/z* encontrada, 584,37 [M+1]⁺.

Paso 6: preparación de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-il)metanona (**Ejemplo 62**)

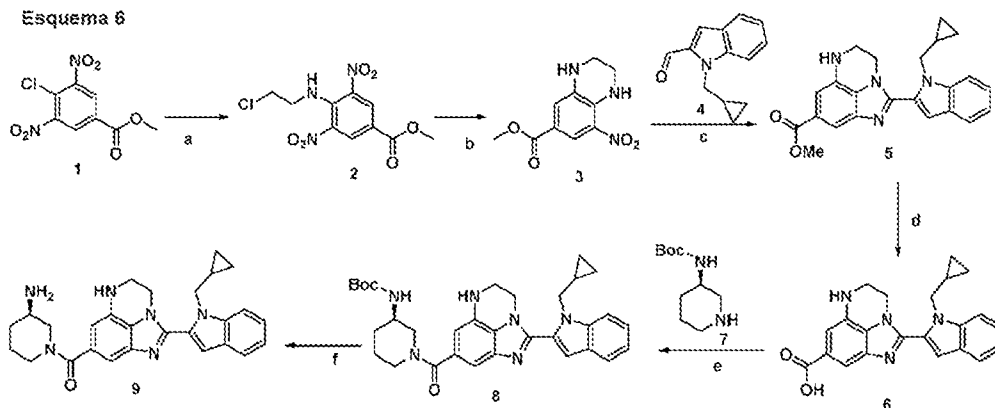


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,71-7,65 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,67 (bs, 2H), 2,92 (bs, 1H), 2,66-2,64 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,25-1,21 (m, 1H), 1,10-1,07 (m, 1H), 0,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 0,31 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₉H₃₃N₅O₂ 483,2; *m/z* encontrada, 484,37 [M+H]⁺.

Ejemplo 63: síntesis de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5, 6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (**Ejemplo 63**)

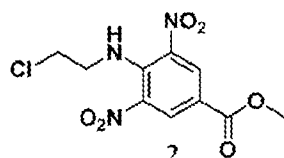


Esquema 6



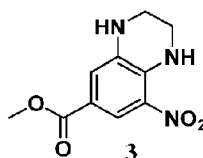
El intermediario (1) usado para la preparación del **Ejemplo 61** se adquirió comercialmente (por Reddy N Reddy Pharmaceuticals). El intermediario (1) mencionado en el Esquema 4 es equivalente al intermediario (3) del Esquema 2 anterior.

Paso 3: preparación de 4-((2-cloroetil)amino)-3,5-dinitrobenzoato de metilo (**2**)



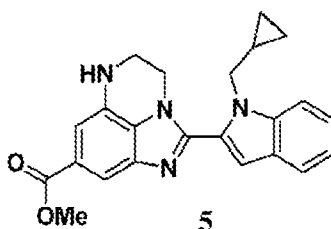
A una solución agitada de (**1**, 0,5 g 1,92 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió clorhidrato de 2-cloroetilamina (0,46 g, 4,03 mmol), seguido de trietilamina (0,7 mL, 4,031 mmol) y posteriormente la mezcla resultante se calentó a 80 °C por 1 h (condición de reacción **a**). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 mL $\times$ 2) y la fase orgánica se evaporó al vacío y el bruto se llevó al paso siguiente sin purificación para obtener un sólido de color amarillo (0,9 g, rendimiento de 100 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{10}ClN_3O_6$, 303,66; m/z encontrada, 304,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: preparación de 8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-6-carboxilato de metilo (**3**)



A una solución agitada de 4-((2-cloroetil)amino)-3,5-dinitrobenzoato de metilo (**2**, 0,3 g, 0,99 mmol) en AcOH (30 mL) se añadió polvo de hierro (0,27 g, 4,95 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 12 h (condición de reacción **b**). El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Posteriormente se evaporó la mezcla de reacción, se filtró a través de celita y se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). El extracto orgánico combinado se lavó con solución de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-20 % de EtOAc en hexano) para obtener un sólido marrón oscuro (0,23 g, 99 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{11}N_3O_4$ 237,22; m/z encontrada, 238,1 $[M+H]^+$.

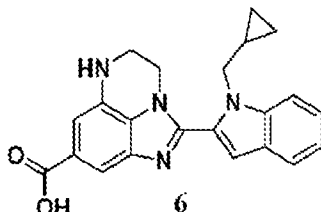
Paso 5: preparación de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**5**)



A la solución agitada de mezcla de 5-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**3**, 0,1 g,

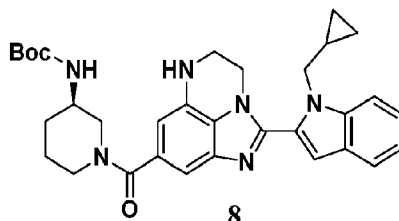
0,42 mmol) y 1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**, 0,09 g, 0,46 mmol) en EtOH (10 mL), se añadió Na₂S₂O₄ (0,4 g, 2,32 mmol) en agua (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 16 h (condición de reacción **c**). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando gel de sílice y eluyente de 15-20 % de acetato de etilo en hexano para obtener un sólido amarillo (0,08 g, 62 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₂N₄O₂ 386,46; *m/z* encontrada, 387,2 [M+H]⁺.

Paso 6: preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxílico (**6**)



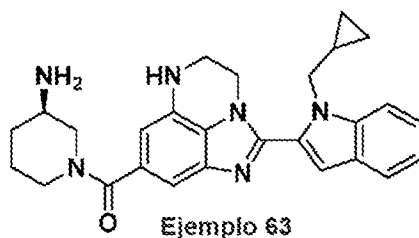
A la solución agitada de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**5**, 0,1 g, 0,25 mmol) en MeOH (2 mL), se añadió una solución de NaOH 5 N (0,4 mL) y se agitó a 75 °C por 1 h (condición de reacción **d**). La mezcla de reacción se evaporó por completo. El bruto resultante se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico. El compuesto se extrajo con DCM (50 mL × 2), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener el producto bruto como un sólido de color amarillo pálido (0,07 g, 72 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₀N₄O₂ 372,43; *m/z* encontrada, 373 [M+H]⁺.

Paso 7: preparación de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**8**)



A la solución agitada de ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxílico (**6**, 0,07 g, 0,18 mmol) en DCM (5 mL), se añadió (*R*)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (**7**, 0,041 g, 0,206 mmol), trietilamina (0,07 mL, 0,56 mmol), seguida de una solución de 50 % de T₃P en acetato de etilo (0,17 g, 0,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 h (condición de reacción **e**). A la mezcla de reacción se añadió agua y el compuesto se extrajo con DCM (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gradiente usando gel de sílice y eluyente de 5 % de MeOH en DCM para obtener el producto como un sólido amarillo (0,1 g, 71 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₃₂H₃₈N₆O₃, 554,7; *m/z* encontrada, 555,3 [M+H]⁺.

Paso 8: preparación de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (**Ejemplo 63**)

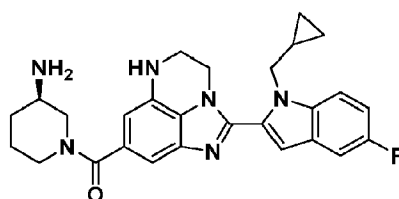


A la solución agitada de (*R*)-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**8**, 0,05 g, 0,09 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió ácido

trifluoroacético (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h (condición de reacción **f**). La mezcla de reacción se evaporó completamente, se disolvió en un volumen mínimo de agua y se basificó con solución saturada de NaHCO₃ (20 mL). El compuesto se extrajo con DCM (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto como un sólido amarillo pálido (0,025 g, 62,5 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,67 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,48 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,66-2,65 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,42-1,17 (m, 4H), 0,33-0,199 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₃₀N₆O 455,58; *m/z* encontrada, 456,2 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos (**Ejemplos 64-80**) se sintetizaron usando el procedimiento ejemplificado para el **Ejemplo 63**.

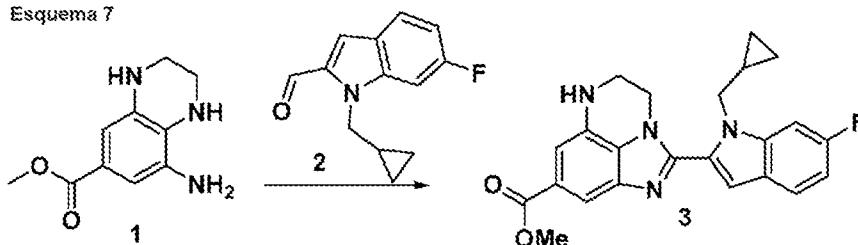
Ejemplo 64: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 7,70-7,66 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 2H), 0,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,21 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₉FN₆O, 472,57; *m/z* encontrada, 473,58 [M+H]⁺.

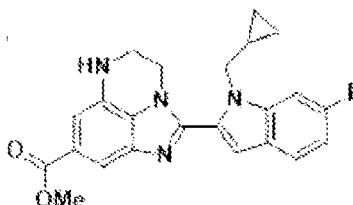
Ejemplo 65: síntesis de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (**Ejemplo 65**)

Esquema 7



El intermediario (1) se sintetizó a partir del intermediario (3) del Esquema 6 en condiciones de reducción.

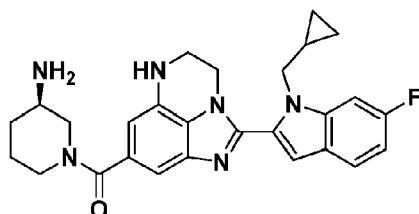
Paso 5: preparación de 2-(1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**3**)



A la solución agitada de 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-6-carboxilato de metilo (**1**, 0,1 g, 0,48 mmol) y 1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**2**, 0,11 g, 0,53 mmol) en DMF (3 mL), se añadió agua (0,1 mL) y finalmente se añadió oxona (0,09 g, 0,31 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se apagó con carbonato de potasio (0,005 g) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando gel de sílice y eluyente de 20-30 % de acetato de etilo en hexano para obtener el producto como un sólido amarillo (0,15 g, 65,2 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₁FN₄O₂, 404,16; *m/z* encontrada, 405,2 [M+H]⁺.

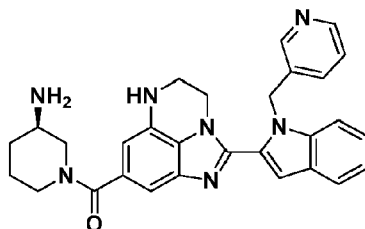
Los siguientes compuestos (**Ejemplos 65-71**) se sintetizaron usando el intermediario anterior (**3**), y el procedimiento ejemplificado para el **Ejemplo 63**.

Ejemplo 65: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



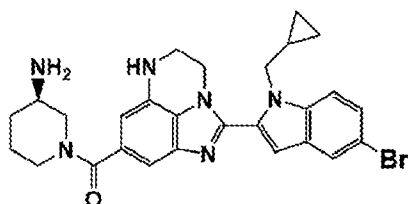
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,68-7,64 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6,4-6,38 (m, 2H), 4,63-4,61 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,17 (m, 2H), 0,31-0,24 (m, 2H), 0,24-0,20 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₉FN₆O, 472,24; *m/z* encontrada, 473,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 66: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



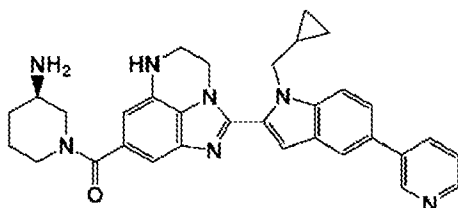
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8,36 (bs, 2H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 3H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,99 (bs, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,39-6,37 (m, 1H), 6,10 (bs, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,22 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₉H₂₉N₇O, 491,60; *m/z* encontrada, 492,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,42-6,40 (m, 2H), 5,40-5,30 (bs, 2H), 4,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,87-2,84 (m, 3H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,45-1,17 (m, 4H), 0,88-0,84 (m, 1H), 0,32-0,20 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₉BrN₆O 533,47; *m/z* encontrada, 497 [M+H]⁺.

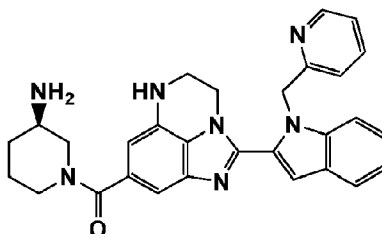
Ejemplo 68: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-3-il)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8,93 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H),

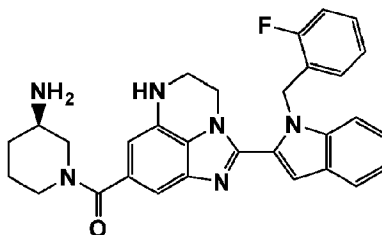
7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,41-6,39 (m, 2H), 4,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,12-3,80 (bs, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,96-1,31 (m, 6H), 0,87-0,81 (m, 1H). 0,33-0,22 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{32}H_{33}N_7O$ 531,6; m/z encontrada, 533,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



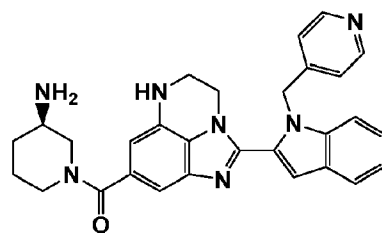
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,43 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,23-7,11 (m, 4H) 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,53 (bs, 2H), 3,53 (bs, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,64 (bs, 1H), 1,44-1,08 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}N_7O$ 491,02; m/z encontrada, 492,09 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26-7,12 (m, 4H), 7,01-6,86 (m, 3H), 6,40 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 4,52 (d, $J = 3,36$ Hz, 2H), 4,17 (bs, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,83 (bs, 2H), 2,67 (bs, 2H), 1,84 (d, $J = 9,24$ Hz, 2H), 1,64 (bs, 2H), 1,39 (bs, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{29}FN_7O$ 508,2; m/z encontrada, 509,16 $[M+H]^+$.

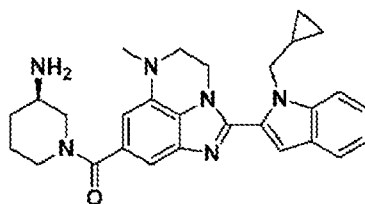
Ejemplo 71: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,39 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,15 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,89 (bs, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,85 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,63-1,62 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}N_7O$ 491,12; m/z encontrada, 492,22 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se sintetizó usando el intermediario **3** anterior, y el procedimiento ejemplificado para el **Ejemplo 63**.

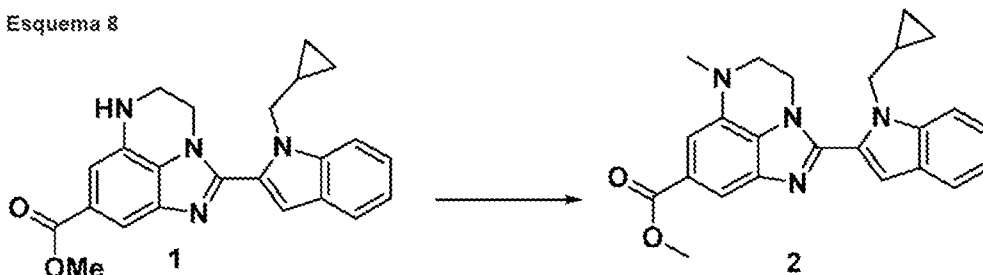
Ejemplo 72: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (**Ejemplo 72**)



Preparación de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**2**)

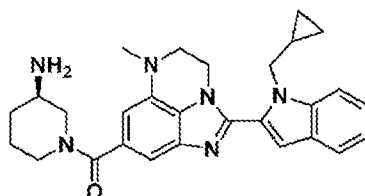
El intermediario (**3**) obtenido del Esquema 6 anterior se metiló para obtener el intermediario (**2**) como se indica a continuación. El resto de los pasos de la reacción fueron los mismos que en el **Ejemplo 63**.

Esquema 8



A una solución agitada de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**1**, 0,1 g, 0,25 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (0,07 g, 0,51 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,01 mL, 0,28 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 12 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Posteriormente se evaporó la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-20 % de EtOAc en hexano) para obtener un sólido amarillo pálido (0,05 g, rendimiento de 50 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_2$, 400,48; *m/z* encontrada, 401,2 $[M+H]^+$.

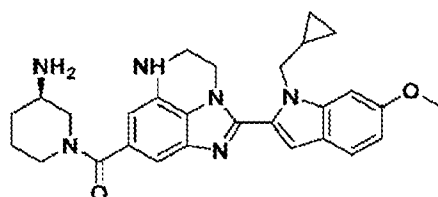
(*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (**Ejemplo 72**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,67 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 4,65 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,96 (s, 4H), 2,80 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,46-1,44 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 3H), 0,31-133 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{32}N_6O$ 468,61; *m/z* encontrada, 469,3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos (**Ejemplos 73, 77 y 80**) se sintetizaron usando el procedimiento ejemplificado para el **Ejemplo 63**.

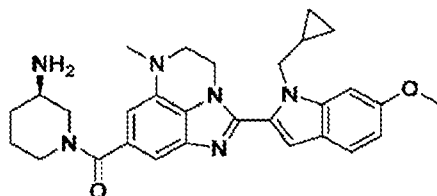
Ejemplo 73: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,60 (m, 1H), 7,14 (bs, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,38

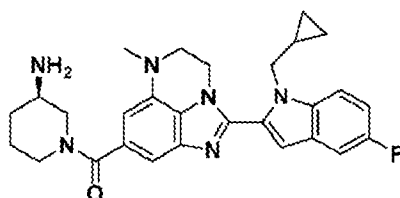
(m, 2H), 4,65 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,83 (bs, 4H), 2,91 (bs, 1H), 2,53 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,22-1,17 (m, 3H), 0,21-0,20 (m, 2H), 0,01 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{32}N_6O_2$, 484,26; m/z encontrada, 485,3 $[M+H]^+$.

- 5 **Ejemplo 74:** (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,56 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 3,96-3,9 (bs, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,89-1,26 (m, 4H), 0,88-0,84 (m, 1H). 0,33-0,26 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}N_5O_3$, 485,5; m/z encontrada, 486,5 $[M+H]^+$.

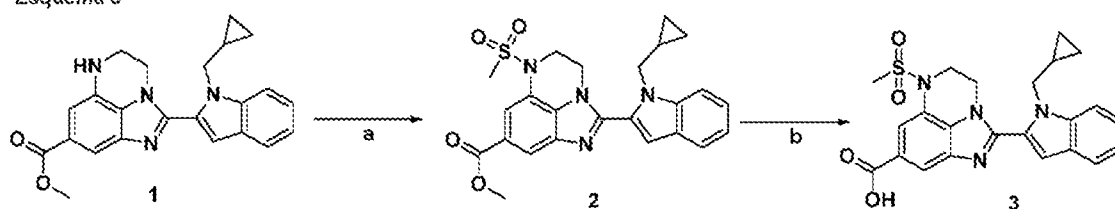
- 15 **Ejemplo 75:** (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



- 20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7,70-7,63 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,58-4,56 (m, 2H), 3,45-3,44 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,89-2,79 (bs, 1H), 2,65 (bs, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 2H), 0,87-0,84 (bs, 1H), 0,33-0,29 (m, 2H), 0,25-0,20 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}FN_5O$ 486,25; m/z encontrada, 487,3 $[(M+H)^+]$.

- 25 **Ejemplo 76:** (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona

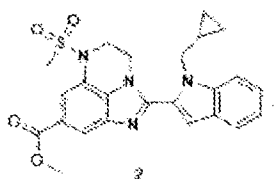
Esquema 9



- 30 El intermediario (1) del Esquema 9 anterior se obtuvo por un procedimiento similar al ejemplificado para el **Ejemplo 63** (Esquema 6).

Paso 6: preparación de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**2**)

35

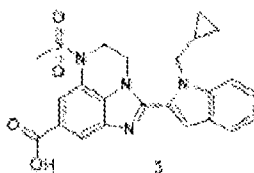


A una solución agitada de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**1**, 0,15 g, 0,39 mmol) en DCM (10 mL) se añadió piridina (0,061 g, 0,77 mmol) seguida de cloruro de metanosulfonilo (0,03 mL, 0,39 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Posteriormente se evaporó la mezcla de reacción y se

40

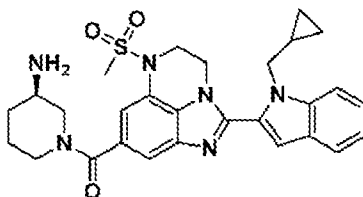
extrajo con DCM (50 mL $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón (0,18 g, bruto). LC-MS: m/z calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_4S$, 464,5; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$.

Paso 7: preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxílico (**3**)



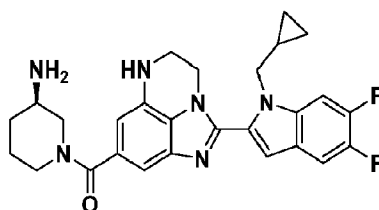
A la solución agitada de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**2**, 0,18 g, 0,39 mmol) en MeOH (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió LiOH $\cdot$ H₂O (0,027 g, 0,12 mmol) y se agitó a 60 °C por 2 h. La mezcla de reacción se evaporó completamente. El bruto resultante se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico. El compuesto se extrajo con DCM (30 mL $\times$ 2), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener el producto bruto como un sólido amarillo pálido (0,15 g, bruto). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}N_4O_4S$, 450,51; m/z encontrada, 451,1 $[M+H]^+$. Los pasos siguientes para el **Ejemplo 76** se llevaron a cabo usando un procedimiento similar al ejemplificado para el **Ejemplo 63**.

(*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (**Ejemplo 76**)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,68 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (d, J = 18 Hz, 2H), 7,15 (s, 2H), 4,66 (bs, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,60 (bs, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,95 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,44 (s, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,33-0,27 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{32}N_6O_3S$ 532,6; m/z encontrada, 533 $[M+H]^+$.

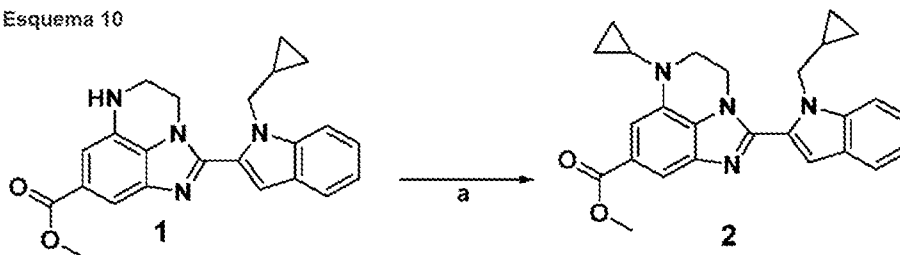
Ejemplo 77: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5,6-difluoro-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,84 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,42-6,40 (m, 2H), 4,63-4,62 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,52 (m, 3H), 2,94 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,22-1,16 (m, 2H), 0,31 (m, 2H), 0,20 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_2N_6O$, 490,23; m/z encontrada, 491,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(6-ciclopropil-2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (**Ejemplo 78**)

Esquema 10

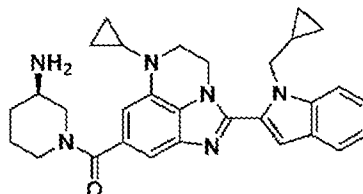


Paso 6: preparación de 6-ciclopropil-2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**2**)

A una solución agitada de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**1**, 0,2 g, 0,52 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,088 g, 1,04 mmol) en DCM (10 mL) se añadió acetato de cobre (II) (0,164 g, 1,036 mmol) seguido de piridina (0,1 mL, 1,04 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente en presencia de aire por 24 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Posteriormente, la mezcla de reacción se apagó con HCl diluido, se extrajo con DCM (50 mL $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-20 % de EtOAc en hexano) para obtener un sólido amarillo pálido (0,11 g, rendimiento de 50 %). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₆N₄O₂, 426,2; *m/z* encontrada, 427 [M+H]⁺.

Los pasos siguientes del **Ejemplo 78** se llevaron a cabo usando un procedimiento similar al del **Ejemplo 63**.

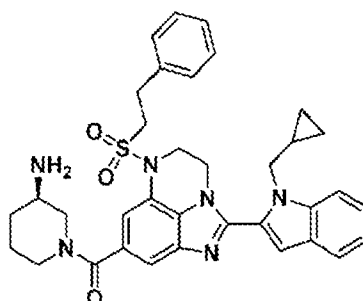
(*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(6-ciclopropil-2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (**Ejemplo 78**)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,054 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,65-4,64 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,54 (bs, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,65 (bs, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (bs, 2H), 1,46-1,44 (m, 2H), 1,17 (m, 3H), 0,87-0,86 (m, 2H), 0,66 (s, 1H), 0,31-0,29 (m, 2H), 0,20-0,19 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₀H₃₄N₆O, 494,64; *m/z* encontrada, 495,5 [M+H]⁺.

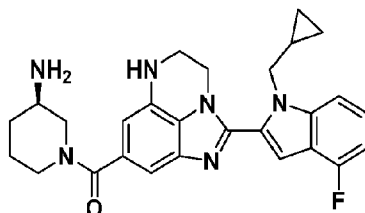
El **Ejemplo 79** se sintetizó usando el procedimiento anterior ejemplificado para el **Ejemplo 76**.

Ejemplo 79: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(fenetilsulfonil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 4H), 7,17-7,13 (m, 3H), 4,65-4,64 (m, 2H), 4,59-4,57 (m, 2H), 4,14-4,11 (m, 3H), 3,72-3,36 (m, 3H), 3,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,71-2,69 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,45-1,43 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 3H), 0,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,25 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₅H₃₈N₆O₃S, 622,27; *m/z* encontrada, 623,2 [M+H]⁺.

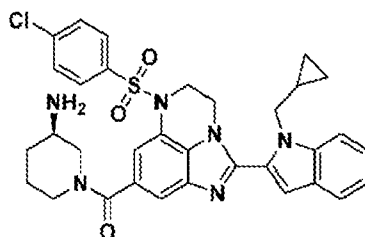
Ejemplo 80: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,41-6,38 (m, 2H), 4,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,49 (bs, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,24-1,17 (m, 3H), 0,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,21 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₉FN₆O, 472,57; *m/z* encontrada, 473,2 [M+H]⁺.

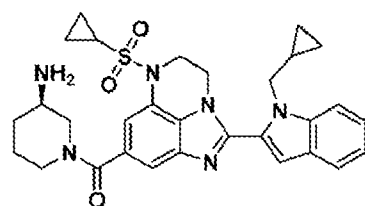
Los **Ejemplos 81-83** se sintetizaron usando el procedimiento anterior ejemplificado para el **Ejemplo 76**. El **Ejemplo 84** se sintetizó usando el procedimiento anterior como se ejemplificó para el **Ejemplo 63**.

Ejemplo 81: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(6-((4-clorofenil)sulfonyl)-2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



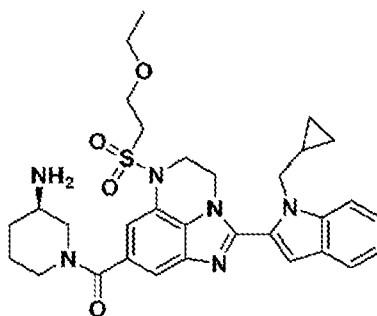
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,30-4,24 (m, 4H), 3,09-2,97 (bs, 2H), 2,74-2,65 (m, 1H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,70 (bs, 1H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 3H), 1,10 (bs, 2H), 0,25-0,23 (m, 2H), 0,13-0,12 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₀H₃₄N₆O₃S, 629,18; *m/z* encontrada, 629,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 82: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-(ciclopropilsulfonyl)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



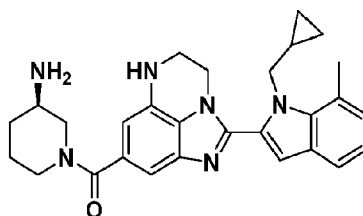
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,67-4,63 (m, 4H), 4,12 (bs, 2H), 2,96-2,87 (bs, 2H), 2,73-2,65 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,67 (bs, 1H), 1,43-1,31 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 4H), 1,03-1,01 (m, 4H), 0,33-0,31 (m, 2H), 0,26 (bs, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₀H₃₄N₆O₃S, 558,7; *m/z* encontrada, 559,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 83: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-6-((2etoxietil)sulfonyl)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 2H), 4,60-4,58 (m, 2H), 4,14-4,11 (m, 3H), 3,67-3,65 (m, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 3H), 2,71-2,69 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 2H), 1,45-1,43 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 3H), 0,70-0,67 (m, 1H), 0,32(d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 0,23 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₃₁H₃₈N₆O₄S, 590,27; *m/z* encontrada, 591,3 [M+H]⁺.

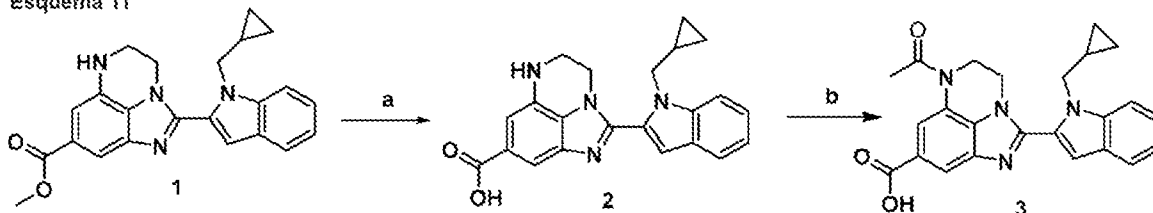
Ejemplo 84: (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,56 (m, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,45 (m, 2H), 4,89 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,57 (bs, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,24 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 0,19 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₃₂N₆O 468,61; *m/z* encontrada, 469,1 [M+H]⁺.

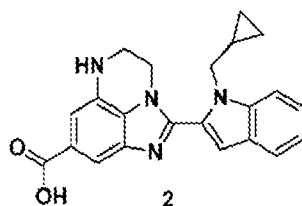
Ejemplo 85: (*R*)-1-(8-(3-aminopiperidina-1-carbonil)-2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-4,5-dihidro-6*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-6-il)etan-1-ona

Esquema 11



El intermediario (**1**) del Esquema 11 anterior se obtuvo por un procedimiento similar al ejemplificado para el **Ejemplo 63** (Esquema 6).

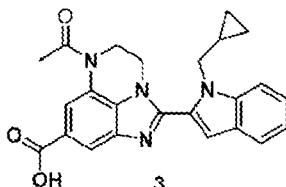
Paso 6: preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxílico (**2**)



A la solución agitada de 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxilato de metilo (**1**, 0,09 g, 0,21 mmol) en MeOH (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió LiOH·H₂O (0,044 g, 1,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se evaporó completamente. El bruto resultante se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico. El

compuesto se extrajo con DCM (30 mL × 2), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener el producto bruto como un sólido amarillo pálido (0,07 g, bruto). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₀N₄O₂, 372,43; *m/z* encontrada, 373,0 [M+H]⁺.

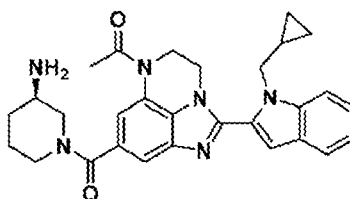
- 5 Paso 7: preparación del ácido 6-acetil-2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxílico (**3**)



- 10 A una solución agitada de ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalina-8-carboxílico (0,07 g, 0,19 mmol) en DCM (10 mL) se añadió piridina (0,03 mL, 0,37 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,02 mL, 0,28 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. La mezcla de reacción se evaporó, se extrajo con DCM (50 mL × 3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el sólido marrón (0,059 g, 76 %). LC-MS: *m/z* calculada para C₂₄H₂₂N₄O₃, 414,4, encontrada, 415,1 [M+H]⁺.

Los pasos restantes para preparar el **Ejemplo 85** se llevaron a cabo usando un procedimiento similar al ejemplificado para el **Ejemplo 63**.

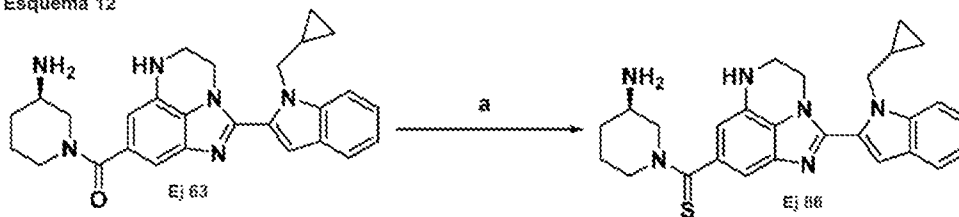
- 20 **Ejemplo 85:** (*R*)-1-(8-(3-aminopiperidina-1-carbonil)-2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-4,5-dihidro-6*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-6-il)etan-1-ona



- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,90 (s, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,00 (bs, 2H), 4,67-4,58 (m, 4H), 4,17 (s, 3H), 3,00 (bs, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,46 (s, 2H), 1,22 (s, 2H), 0,34-0,26 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₉H₃₂N₆O₂, 496,6; *m/z* encontrada, 497,3 [M+H]⁺.

- 30 **Ejemplo 86:** (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanotiona

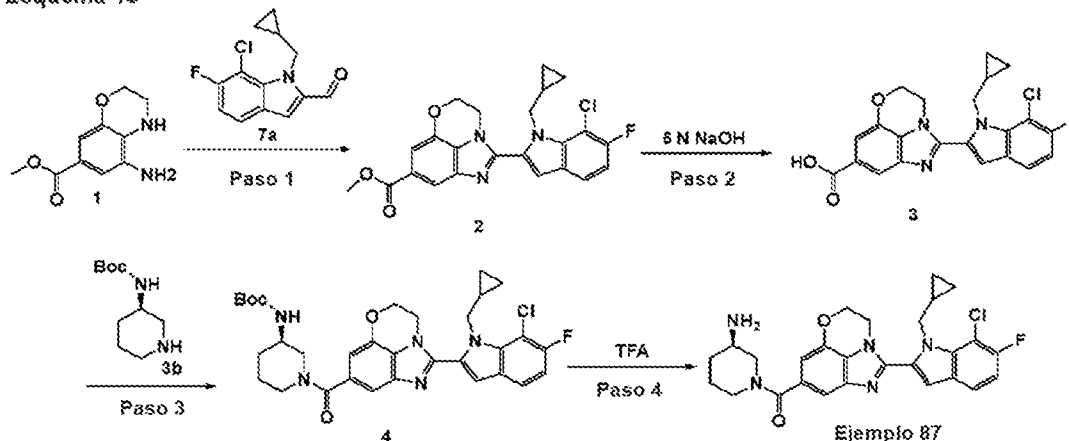
Esquema 12



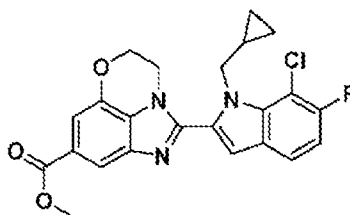
- 35 A la solución agitada de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (**Ejemplo 63**, 0,07 g, 0,15 mmol) en tolueno (50 mL), se añadió el reactivo de Lawessons (0,12 g, 0,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a la temperatura del baño de 100 °C por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ (50 mL × 2) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 15-100 % de acetato de etilo en hexano para obtener (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanotioneno como un sólido de color amarillo (0,007 g, 10 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8,06 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,67 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 7,28-7,03 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,47 (bs, 2H), 3,79 (bs, 1H), 3,48 (bs, 2H), 2,04-1,97 (m, 3H), 1,72-1,61 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 0,83 (s, 1H), 0,32-0,31 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 0,21 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₃₀N₆S, 470,64; *m/z* encontrada, 471,2[M+H]⁺.

Ejemplo 87: síntesis de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-il)metanona

Esquema 13

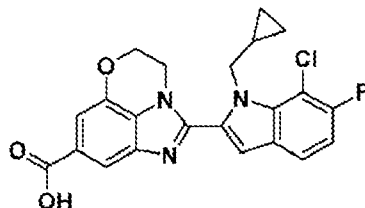


Paso 1: síntesis de 2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**2**)



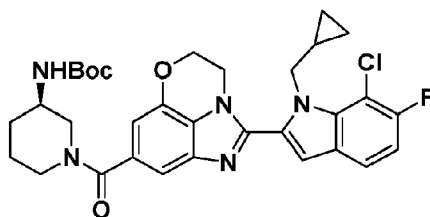
A una solución agitada de 5-amino-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**1**, 0,33 g, 1,31 mmol) y 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**7a**, 0,27 g, 1,31 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL) y agua (3,0 mL), se añadió peroxomonosulfato de potasio (oxona, 0,484 g, 1,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (20 mL $\times$ 2) y metanol (10 mL $\times$ 2). El compuesto obtenido se secó al vacío para obtener 2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,12 g (22 %). MS (ESI) 439,11; *m/z* encontrada, 440,28 [*M*+*H*]⁺.

Paso 2: síntesis del ácido 2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**3**)



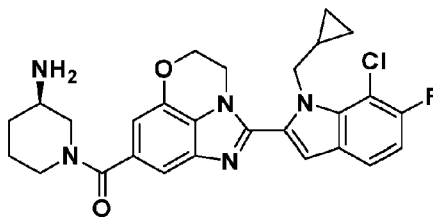
A una solución agitada de 2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**2**, 0,12 g, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) y metanol (3,0 mL), se añadió una solución de hidróxido de sodio 5 N (3,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 2 h. Después de completar de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El bruto resultante se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó con solución saturada de ácido cítrico a 0 °C hasta un pH 2~3. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (10 mL $\times$ 2). El compuesto obtenido se secó al vacío para obtener el ácido 2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,11 g (89 %). MS (ESI) 425,09; *m/z* encontrada, 424,13 [*M*-*H*]⁻.

Paso 3: síntesis de (*R*)-(1-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**4**)



A una solución agitada de ácido 2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**3**, 0,11 g, 0,25 mmol) en diclorometano (10,0 mL), se añadieron (*R*)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**, 0,06 g, 0,31 mmol) y trietilamina (0,11 mL, 0,83 mmol), seguido de la adición de anhídrido propilfosfónico (solución en 50 % en acetato de etilo, 0,25 mL, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 4,0 g de columna RediSep y 70 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (*R*)-(1-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,07 g (45 %). MS (ESI) 607,24; *m/z* encontrada, 608,32 [*M*+1]⁺.

Paso 4: síntesis de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-il)metanona (**Ejemplo 87**)

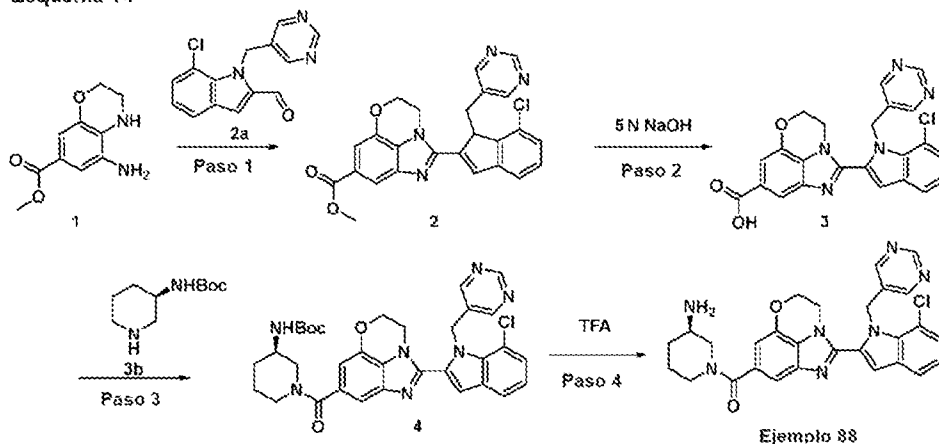


A una solución agitada de (*R*)-(1-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**4**, 0,07 g, 0,11 mmol) en diclorometano (5,0 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró completamente, se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). El compuesto se extrajo con diclorometano (10 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-il)metanona como un sólido blanco. Rendimiento: 0,042 g (72 %).

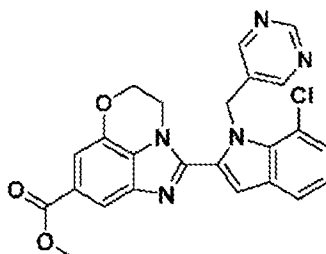
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7,74-7,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 9,16 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,60-4,58 (m, 4H), 4,17 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 2,90 (bs, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,64 (bs, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,23-1,12 (m, 3H), 0,28 (d, *J* = 7,68 Hz, 2H), 0,06 (d, *J* = 4,36 Hz, 2H). MS (ESI): 507,18; *m/z* encontrada, 508,36 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 88: síntesis de (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-il)metanona

Esquema 14

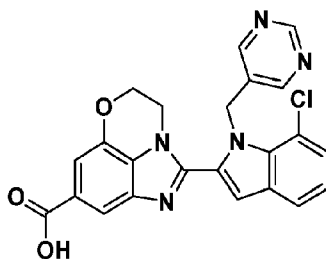


Paso 1: síntesis de 2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-inden-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**2**)



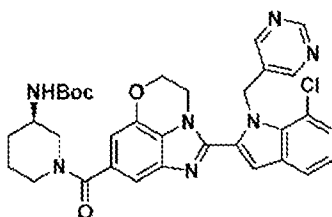
A una solución agitada de 5-amino-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (**1**, 0,200 g, 0,96 mmol) y 7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-2-carbaldehído (**2a**, 0,260 g, 1,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL) y agua (1,5 mL), se añadió peroxomonosulfato de potasio (oxona, 0,175 g, 1,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (10 mL $\times$ 2) y metanol (5 mL $\times$ 2). El compuesto obtenido se secó al vacío para obtener 2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-inden-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,30 g (bruto). MS (ESI) 458,90; *m/z* encontrada, 459,80 [$M+H$] $^{+1}$.

Paso 2: síntesis del ácido 2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**3**)



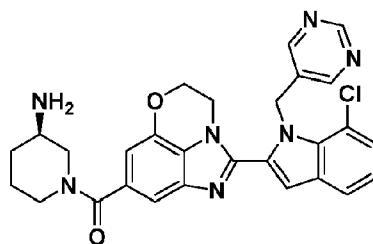
A una solución agitada de 2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-inden-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxilato de metilo (**2**, 0,30 g, 0,65 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) y metanol (3,0 mL), se añadió una solución de hidróxido de sodio 5 N (3,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró completamente a presión reducida. El bruto resultante se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó con solución saturada de ácido cítrico a 0 °C hasta un pH 2-3. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (10 mL $\times$ 2). El compuesto obtenido se secó al vacío para obtener el ácido 2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,250 g (bruto). MS (ESI) 445,86; *m/z* encontrada, 446,89 [$M+H$] $^{+1}$.

Paso 3: síntesis de (*R*)-(1-(2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**4**)



A una solución agitada de ácido 2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carboxílico (**3**, 0,25 g, 0,56 mmol) en diclorometano (10,0 mL), se añadieron (*R*)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**, 0,134 g, 0,67 mmol) y trietilamina (0,2 mL, 1,74 mmol), seguido de la adición de anhídrido propilfosfónico (solución en 50 % en acetato de etilo, 0,5 mL, 1,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se filtró y se concentró para obtener el producto bruto. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12,0 g de columna RediSep y 70 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (*R*)-(1-(2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,10 g (30 %). MS (ESI) 628,13; *m/z* encontrada, 629,35 [*M*+1]⁺.

Paso 4: síntesis de (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (**Ejemplo 88**)

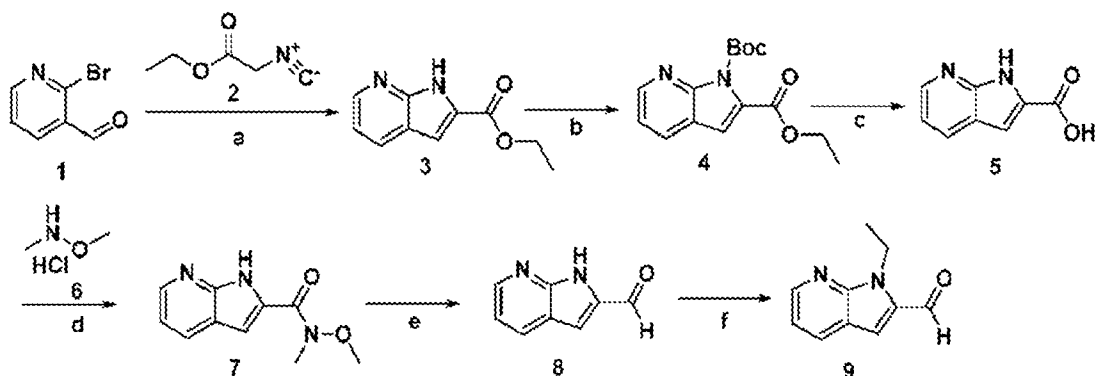


A una solución agitada de (*R*)-(1-(2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**4**, 0,1 g, 0,15 mmol) en diclorometano (5,0 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio (5,0 mL). El compuesto se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0,025 g (30 %).

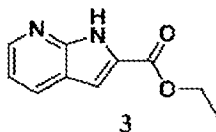
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,52 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,76 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,70 (d, *J* = 4,28 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 4,24 Hz, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,89 (bs, 1H), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,17-1,89 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,63 (bs, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,22 (m, 2H). MS (ESI): 528,01; *m/z* encontrada, 528,42 [*M*+H]⁺.

Síntesis de Productos Intermediarios

Síntesis de 1-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 5**)

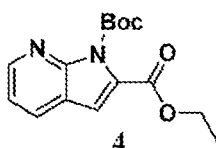


Paso 1: 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (**3**)



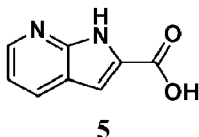
5 A la solución agitada de 2-bromonicotinaldehído (**1**, 10,0 g, 53,7 mmol) en DMSO (100 mL), se añadió Cs₂CO₃ (35,0 g, 107 mmol), CuI (1,05 g, 5,37 mmol) seguido de etil-2-isocianoacetato (**2**, 7,9 mL, 69,8 mmol) y se agitó a 80 °C por 16 h (condición de reacción **a**). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. A esto se añadió agua (100 mL) y el compuesto se extrajo con EtOAc (200 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna usando 30-50 % de EtOAc en hexano para obtener el producto como una goma marrón. (Rendimiento: 45 %, 4,5 g). MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₁₀N₂O₂, 190,20; *m/z* encontrada, 191,0 [M+H]⁺.

Paso 2: 1-(*tert*-butil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1,2-dicarboxilato de etilo (**4**)



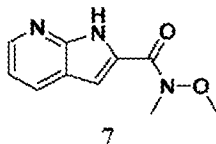
15 A la solución agitada de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (**3**, 34,5 g, 23,6 mmol) en THF (50 mL), se añadió trietilamina (6,5 mL, 47,3 mmol) seguida de anhídrido de Boc (3,6 g, 35,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 h (condición de reacción **b**). A la mezcla de reacción se añadió agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y eluyente de 20-30 % de EtOAc en hexano para obtener el producto como una goma marrón. (Rendimiento: 81 %, 5,5 g). MS (ESI): masa calculada para C₁₅H₁₈N₂O₄, 290,32; *m/z* encontrada, 291,1 [M+H]⁺.

25 Paso 3: ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico (**5**)

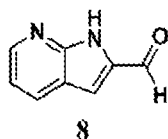


30 A una solución agitada de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 2-etilo (**4**, 5,5 g, 18,9 mmol) en THF (40 mL), se añadió LiOH (3,9 g, 94,8 mmol) en agua (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y se disolvió en una cantidad mínima de agua. A esto, se añadió una solución saturada de ácido cítrico hasta que se acidificó y el precipitado formado se recolectó por filtración, se secó para obtener el producto como un sólido blanco. (Rendimiento: 81 %, 2,5 g). MS (ESI): masa calculada para C₈H₆N₂O₂, 162,04; *m/z* encontrada, 163,1 [M+H]⁺.

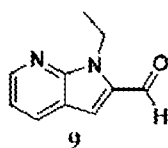
35 Paso 4: *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (**7**)



40 A la solución agitada de ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (**5**, 2,5 g, 15,4 mmol) y clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (**6**, 1,8 g, 18,5 mmol en DCM (50 mL), se añadió trietilamina (10,6 mL, 77,1 mmol), HOBt (3,54 g, 23,14 mmol) seguido de EDC·HCl (4,42 g, 23,18 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita y se evaporó el filtrado. Al bruto se le añadió agua (10 mL) y el compuesto se extrajo con DCM (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gradiente usando gel de sílice y eluyente de 2-4 % de MeOH en DCM para obtener el producto como un sólido blanquecino. (Rendimiento: 82 %, 2,6 g). MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₁₁N₃O₂, 205,09; *m/z* encontrada, 206,1 [M+H]⁺.

Paso 5: 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carbaldehído (**8**)

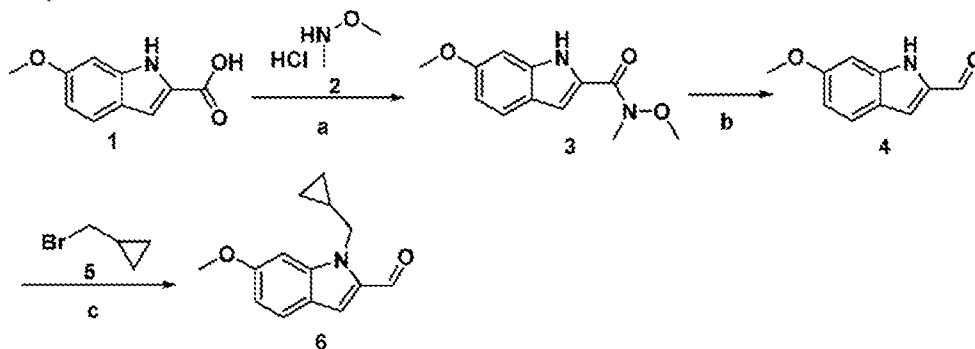
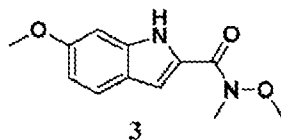
A una solución agitada de *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (**7**, 0,5 g, 2,43 mmol) en THF (10 mL), se añadió 1 M de LAH en THF (3,6 mL, 3,65 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 3 h. La mezcla de reacción se basificó usando solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (2 × 25 mL). La reacción se apagó con solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y el compuesto se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El bruto se purificó por cromatografía en columna tipo flash usando 25-30 % de EtOAc en hexano para obtener el compuesto como un sólido blanco. (Rendimiento: 85 %, 0,3 g). MS (ESI): masa calculada para C₈H₆N₂O, 146,15; *m/z* encontrada, 147,1 [M+H]⁺.

Paso 6: 1-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carbaldehído (**9**)

A una solución agitada de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carbaldehído (**8**, 0,3 g, 2,19 mmol) en DMF (10 mL), se añadió K₂CO₃ (0,91 g, 6,57 mmol) seguido de yoduro de etilo (0,5 g, 3,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 16 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El bruto se purificó por cromatografía en columna tipo flash usando 15-20 % de EtOAc en hexano para obtener el compuesto como un aceite incoloro. (Rendimiento: 95 %, 0,34 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,94 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₁₀N₂O, 174,08; *m/z* encontrada, 175,2 [M+H]⁺.

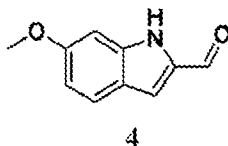
Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 74)

Esquema:

Paso 1: preparación de *N*,6-dimetoxi-*N*-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (**3**)

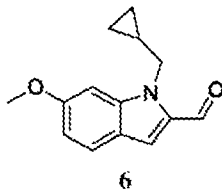
A una solución agitada de ácido 6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico (**1**, 3 g, 15,69 mmol) en DCM (20 mL), se añadió clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (**2**, 3 g, 31,38 mmol), seguido de hidroxibenzotriazol (3,6 g, 23,5 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (4,5 g, 23,5 mmol) y TEA (11,3 mL, 120,7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 5 h. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gradiente usando 25-30 % de acetato de etilo en hexano para obtener el producto como un sólido de color beige. (Rendimiento: 75 %, 0,86 g). MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₄N₂O₃, 234,10; *m/z* encontrada, 235 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de 6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**)



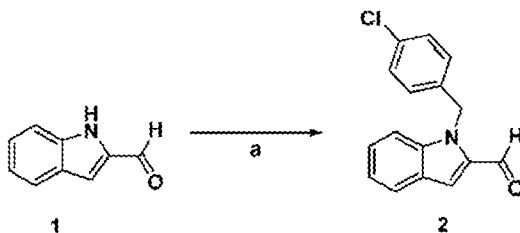
A una solución agitada de *N*,6-dimetoxi-*N*-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (**3**, 2 g, 8,54 mmol) en THF (20 mL), se añadió una solución de LAH 1 M en THF (12,8 mL, 12,75 mmol) lentamente en condición de enfriamiento, y posteriormente la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se apagó con cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gradiente usando 5-10 % de acetato de etilo en hexano para obtener el producto como un sólido blanco. (Rendimiento: 60 %, 0,9 g). MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₉NO₂, 175,06; *m/z* encontrada, 176,1 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (**6**)



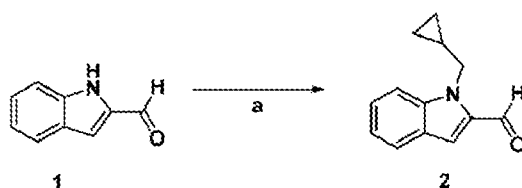
A una solución agitada de 6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**, 0,28 g, 1,6 mmol) en DMF (5 mL), se añadió carbonato de potasio (1,1 g, 8 mmol) seguido de (bromometil)ciclopropano (**5**, 0,23 mL, 1,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 4 h. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gradiente usando 5-10 % de acetato de etilo en hexano para obtener el producto como un líquido marrón. (Rendimiento: 63 %, 0,23 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,26-1,21 (m, 1H), 0,40-0,38 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₅NO₂, 229,1; *m/z* encontrada, 230,2 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 13)



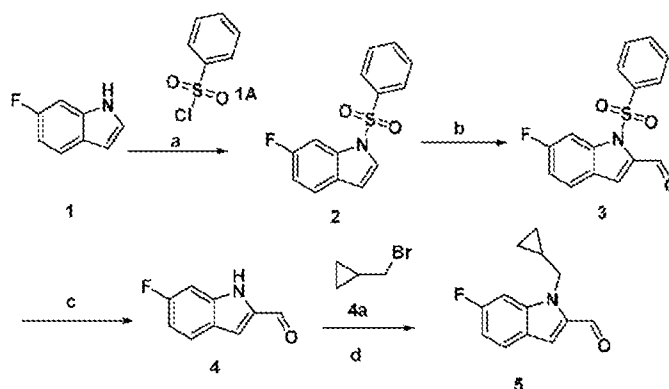
A una solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 0,5 g, 3,44 mmol) en DMF (10 mL), se añadió carbonato de potasio (1,42 g, 10,3 mmol) seguido de 1-(bromometil)-4-clorobenceno (0,84 g, 4,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 4 h. La mezcla de reacción se apagó con agua, se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gradiente usando 10-15 % de acetato de etilo en hexano para obtener el producto como medio sólido blanco. (Rendimiento: 93,4 %, 0,86 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ (ppm): 9,9 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5,8 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₆H₁₂ClNO, 269,73; *m/z* encontrada, 270,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario de los Ejemplos-1, 2, 4, 6, 7, 38, 62, 72, 76, 78, 79, 85 y 86**)

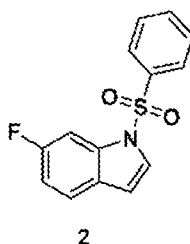


A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1 g, 6,89 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de potasio (2,8 g, 20,67 mmol) y (bromometil)ciclopropano (0,68 mL, 7,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 3-7 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo (1 g, 76 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ (ppm): 9,88 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 1,24-1,14 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₃H₁₃NO, 199,1; *m/z* encontrada, 200,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 65**)

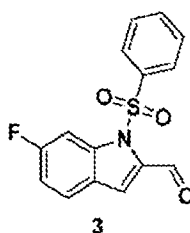


Paso 1: preparación de 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (**2**)



A una solución de hidruro de sodio (0,88 g, 22,2 mmol) en DMF (50 mL) se añadió una solución de 6-fluoro-1*H*-indol (**1**, 3,0 g, 22,2 mmol) en DMF a 0 °C, por goteo por 15 min. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo en DMF (2,86 mL, 22,2 mmol) a 0 °C y se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió agua helada (50 mL), posteriormente se filtró el precipitado y se lavó con agua helada para obtener un sólido blanco (6,0 g, rendimiento de 98,19 %).

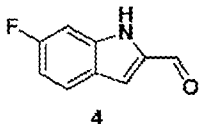
Paso 2: preparación de 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**3**)



A una solución de 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (**2**, 6,0 g, 22,0 mmol) en THF seco (60 mL) se añadió diisopropilamida de litio 2 M en THF (10,9 mL g, 22,0 mmol) a -78 °C y se agitó por 5-8 min, seguido de la adición

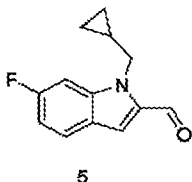
de DMF seco (2,5 mL, 33,0 mmol) a -78 °C y se agitó por 10 min a -78 °C bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso (20 mL) y posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener sólido amarillo (6,0 g, rendimiento de 90,90 %). MS (ESI): *m/z* 304,2 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**)



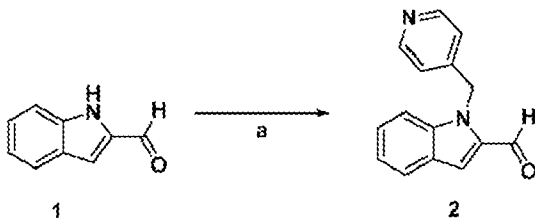
A la solución agitada de 6-difluoro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**3**, 1 g, 3,3 mmol) en THF (50 mL), se añadió TBAF (1 M en THF) (9,15 mL, 16,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 15-25 % de acetato de etilo en hexano para obtener 6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido pegajoso (0,45 g, 90 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₉H₆FNO 163; *m/z* encontrada, 164 [M+H]⁺.

Paso 4: preparación de 1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**5**)

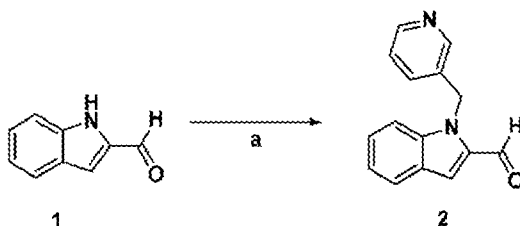


A una solución agitada de 6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**, 0,5 g, 3,44 mmol) en DMF (10 mL), se añadió carbonato de potasio (1,42 g, 10,3 mmol) seguido de (bromometil)ciclopropano (0,84 g, 4,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 4 h. La mezcla de reacción se apagó con agua, se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 10-15 % de acetato de etilo en hexano para obtener el producto como medio sólido blanco. (Rendimiento: 93,4 %, 0,86 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 1,32-1,25 (m, 1H), 0,5-0,45 (m, 2H), 0,42-0,38 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₃H₁₂FNO, 217,09; *m/z* encontrada, 218,0 [M+H]⁺.

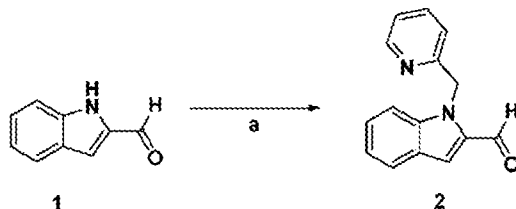
Síntesis de 1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 10)



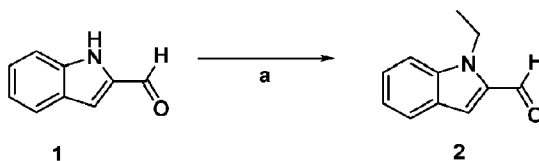
A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1 g, 6,89 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de cesio (6,7 g, 20,68 mmol) y (4-(bromometil)piridina) (1,1 g, 6,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80 °C por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 3-7 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo (0,5 g, 31 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₅H₁₂N₂O, 236,09; *m/z* encontrada, 237,0 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario de los Ejemplos 16 y 66)

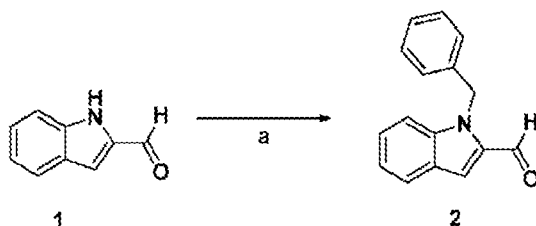
A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1 g, 6,89 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de cesio (6,7 g, 20,68 mmol) y clorhidrato de 3-(clorometil)piridina (1,1 g, 6,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80 °C por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 3-7 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo (0,4 g, 25 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 8,41-8,38 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (bs, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 16 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₅H₁₂N₂O, 236,27; *m/z* encontrada, 237,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario de los Ejemplos 11 y 69)

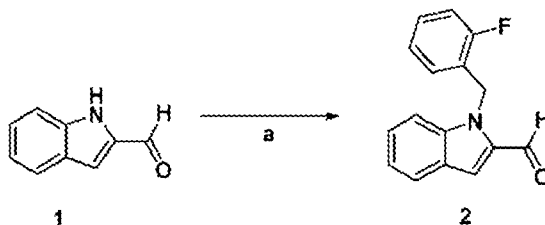
A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1 g, 6,89 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de cesio (6,7 g, 20,68 mmol) y 2-(bromometil)piridina (1,1 g, 6,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80 °C por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 3-7 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo (0,8 g, 50 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₆H₁₂ClNO, 269,73; *m/z* encontrada, 270,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-etil-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 3)

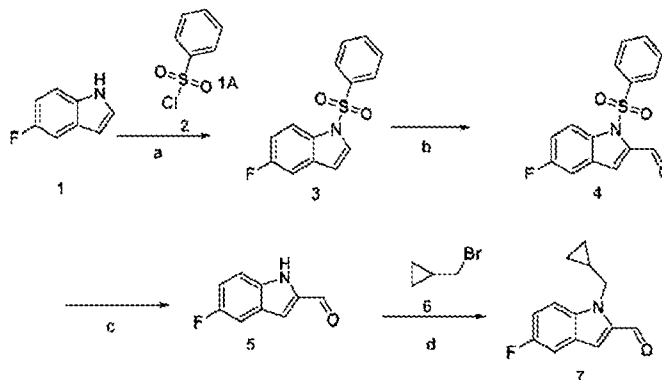
A una solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1 g, 6,89 mmol) en DMF (15 mL), se añadió carbonato de potasio (2,85 g, 20,6 mmol) seguido de yodoetano (0,6 mL, 7,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 4 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para obtener el producto bruto. El bruto se purificó por cromatografía en columna tipo Flash usando acetato de etilo y hexano para obtener 1-etil-1*H*-indol-2-carbaldehído como un líquido viscoso (Rendimiento: 1 g, 90 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,88 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, 1H, *J* = 8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₁₁H₁₁NO, 173,08; *m/z* encontrada, 174,0 [M+H]⁺.

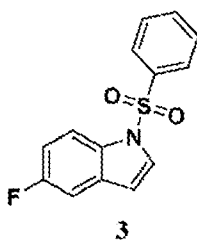
Síntesis de 1-bencil-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 18**)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 1 g, 6,89 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de potasio (2,8 g, 20,68 mmol) y (bromometil)benceno (1,2 g, 7,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gradiente usando 3-7 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-bencil-1*H*-indol-2-carbaldehído como un líquido viscoso (0,5 g, 33 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 5,82 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₆H₁₃NO, 235,10; *m/z* encontrada, 236,1 [M+H]⁺.

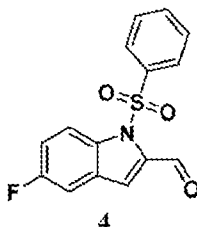
Síntesis de 1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 14**)

A una solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 1 g, 6,89 mmol) en DMF (15 mL), se añadió carbonato de potasio (2,85 g, 20,6 mmol) seguido de 1-(clorometil)-2-fluorobenceno (1,19 g, 8,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 4 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para obtener el producto bruto. El bruto se purificó por cromatografía en columna tipo Flash usando acetato de etilo y hexano para obtener 1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido de color gris (rendimiento: 1,8 g, 96,5 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,90 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,28-7,15 (m, 3H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 5,88 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₆H₁₂FNO, 253,09; *m/z* encontrada, 254,0 [M+H]⁺.

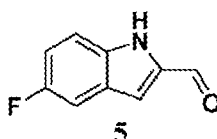
Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario de los Ejemplos 9, 64 y 75**)

Paso 1: preparación de 5-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol (**3**)

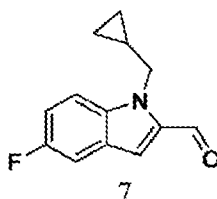
A una solución de hidruro de sodio (0,06 g, 15 mmol) en DMF (10 mL) se añadió una solución de 5-fluoro-1*H*-indol (**1**, 0,2 g, 15 mmol) en DMF a 0 °C, por goteo por 15 min. seguida de la adición de una solución de cloruro de bencenosulfonylo (**2**, 0,26 g, 15 mmol) en DMF a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió agua helada (50 mL), posteriormente se filtró el precipitado y se lavó con agua helada para obtener un sólido marrón (0,25 g, 62,50 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 275,0 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de 5-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**)

A una solución de 5-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol (**3**, 0,250 g, 1,0 mmol) en THF seco (50 mL) se añadió diisopropilamida de litio 1 M en THF (0,5 mL g, 1,0 mmol) a -78 °C, seguida de la adición de DMF seco (0,11 mL, 1,5 mmol) a -78 °C y se agitó por 10 min a -78 °C bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amoníaco acuoso (20 mL) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón. (0,150 g, 54,54 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 304,1 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**5**)

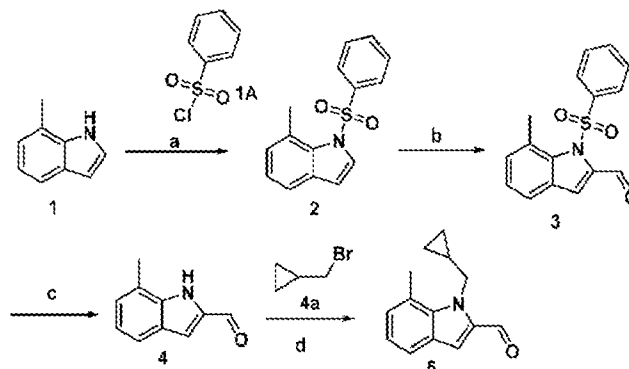
A la solución agitada de 5-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**, 1,85 g, 6,105 mmol) en THF (50 mL), se añadió TBAF (1 M en THF) (9,15 mL, 9,158 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 15-25 % de acetato de etilo en hexano para obtener 5-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido pegajoso (0,65 g, 65 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₉H₆FO, 163,15; *m/z* encontrada, 162,0 [M-H]⁻.

Paso 4: preparación de 1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**7**)

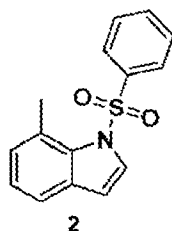
A la solución agitada de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**5**, 0,65 g, 3,98 mmol) en DMF (50 mL), se añadieron carbonato de potasio (1,64 g, 11,94 mmol) y (bromometil)ciclopropano (**6**, 0,58 mL, 5,98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera,

se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 3-7 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido pegajoso (0,76 g, 88 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,90 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,23-1,16 (m, 1H), 0,41-0,32 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₃H₁₂FNO, 217,24; *m/z* encontrada, 218,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario de los Ejemplos 8 y 84**)

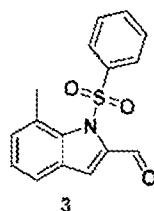


Paso 1: preparación de 7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (**2**)



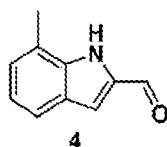
A una solución de hidruro de sodio (0,92 g, 23 mmol) en DMF (10 mL) se añadió una solución de 7-metil-1*H*-indol (**1**, 3,0 g, 23 mmol) en DMF a 0 °C, por goteo por 15 min. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo en DMF (2,96 mL, 23 mmol) a 0 °C y se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió agua helada (50 mL), posteriormente se filtró el precipitado y se lavó con agua helada para obtener sólido marrón (5,30 g, 85,50 %). MS (ESI) *m/z* 272,1 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de 7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**3**)



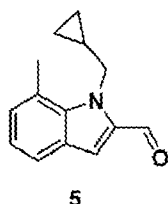
A una solución de 7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (**2**, 5,3 g, 20,0 mmol) en THF seco (50 mL) se añadió diisopropilamida de litio 1,5 M en THF (13,0 mL, 20,0 mmol) a -78 °C y se agitó por 5-8 min, seguido de la adición de DMF seco (2,33 mL, 30,0 mmol) a -78 °C y se agitó por 10 min a -78 °C bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso (20 mL) y posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener líquido viscoso rojo (5,0 g, 85,47 %). MS (ESI) *m/z* 300,2 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 7-metil-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**)



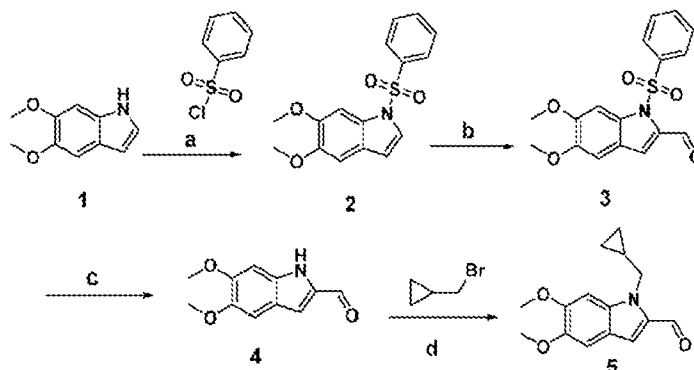
A la solución agitada de 7-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**3**, 2 g, 6,68 mmol) en THF (20 mL), se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (10 mL, 10,2 mmol) y se agitó a 80 °C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna usando 15-20 % de EtOAc en hexano para obtener el producto como un sólido marrón. (0,8 g, 58 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₉NO, 159,07; *m/z* encontrada, 160,1 [M+H]⁺.

Paso 4: 1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1*H*-indol-2-carbaldehído (**5**)

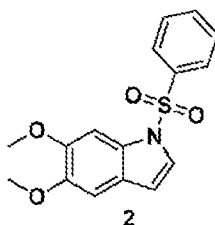


A la solución agitada de 7-metil-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**, 0,85 g, 5,345 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de potasio (2,21 g, 16,035 mmol) y (bromometil)ciclopropano (**4a**, 0,78 mL, 8,018 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 3-7 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido pegajoso (0,52 g, 45 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,82 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 4,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,15-1,10 (m, 1H), 0,41-0,33 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₅NO, 213,28; *m/z* encontrada, 214,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-5,6-dimetoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 17**)

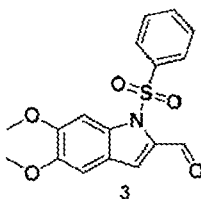


Paso 1: preparación de 5,6-dimetoxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (**2**)



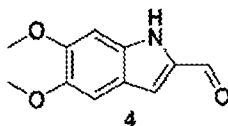
A una solución de hidruro de sodio (0,56 g, 14 mmol) en DMF (50 mL) se añadió una solución de 5,6-dimetoxi-1*H*-indol (**1**, 2,5 g, 14 mmol) en DMF a 0 °C, por goteo por 15 min. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,8 mL, 14 mmol) en DMF a 0 °C y se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió agua helada (50 mL), posteriormente se filtró el precipitado y se lavó con agua helada para obtener un sólido blanco (4,20 g, 93,95 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₁₆H₁₅NO₄S, 317,07; *m/z* encontrada, 318,1 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de 5,6-dimetoxi-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**3**)



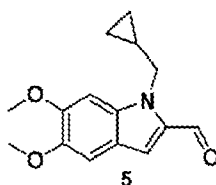
A una solución de 5,6-dimetoxi-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol (**2**, 4,2 g, 13,2 mmol) en THF seco (60 mL) se añadió diisopropilamida de litio 2 M en THF (8,8 mL g, 13,2 mmol) a -78 °C y se agitó por 5-8 min, seguido de la adición de DMF seco (1,54 mL, 20,0 mmol) a -78 °C y se agitó por 10 min a -78 °C bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso (20 mL) y posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo (3,5 g, 78,26 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₅NO₅S, 345,07; *m/z* encontrada, 346,1 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 5,6-dimetoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**)



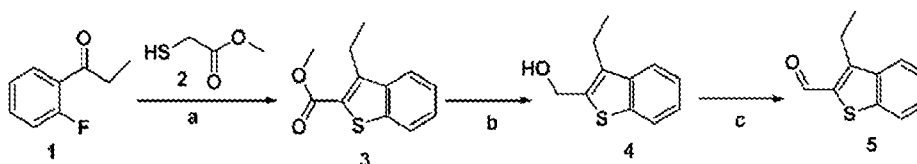
A la solución agitada de 5,6-dimetoxi-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**3**, 2 g, 5,5 mmol) en THF (50 mL), se añadió TBAF (1 M en THF) (8,8 mL, 8,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 5-10 % de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto deseado como un sólido gomoso (1 g, 88,6 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₁₁H₁₁NO₃, 205,07; *m/z* encontrada, 206,1 [M+H]⁺.

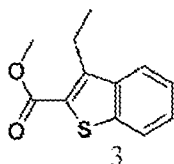
Paso 4: preparación de 1-(ciclopropilmetil)-5,6-dimetoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (**5**)



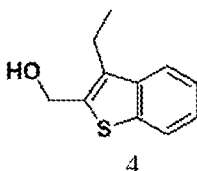
A la solución agitada de 5,6-dimetoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**, 1 g, 4,8 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de potasio (1,9 g, 14 mmol) y (bromometil)ciclopropano (0,7 g, 5,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 10 % de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,7 g, 56,3 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,49-0,41 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₅H₁₇NO₃, 259,31; *m/z* encontrada, 260,2 [M+H]⁺.

Síntesis de etilbenzo[*b*]tiofeno-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 12)

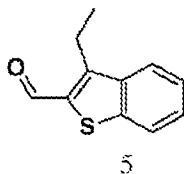


Paso 1: 3-etilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**3**)

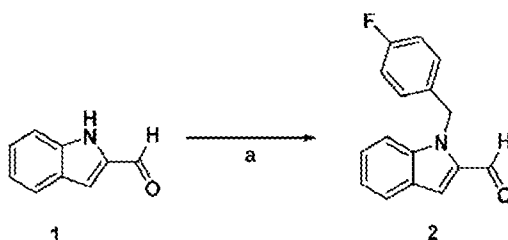
A una suspensión de NaH (60 % en aceite, 0,17 g, 4,27 mmol) en THF (10 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (**2**, 0,41 g, 3,94 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura por 30 min. A la reacción se añadió una solución de 1-(2-fluorofenil)propan-1-ona (**1**, 0,5 g, 3,28 mmol) en THF y se dejó refluir por 16 h (condición de reacción **a**). Se monitorizó la finalización de la reacción por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N y agua. La fase orgánica se lavó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto como un aceite marrón (Rendimiento: 0,4 g, 57,14 %). MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₂O₂S, 220,06; *m/z* encontrada, 221,1 [M+H]⁺.

Paso 2: (3-etilbenzo[*b*]tiofen-2-il)metanol (**4**)

A una solución de 3-etilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**3**, 0,5 g, 1,81 mmol) en THF (10 mL) se añadió por goteo una solución 1 M de LAH en THF (2,7 mL, 2,72 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a 25 °C (condición de reacción **b**). La reacción se monitorizó por TLC (1:1, EtOAc:hexano). La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl saturado (10 mL), se filtró a través de celita y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto como un aceite amarillo (Rendimiento: 0,24 g, 70,58 %). MS (ESI): masa calculada para C₁₁H₁₂OS, 192,06; *m/z* encontrada, 192,9 [M+H]⁺.

Paso 3: 3-etilbenzo[*b*]tiofeno-2-carbaldehído (**5**)

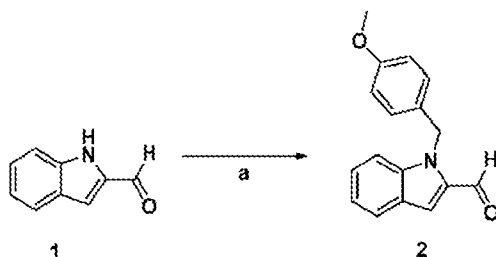
A una solución de (3-etilbenzo[*b*]tiofen-2-il)metanol (**4**, 0,24 g, 1,25 mmol) en DCM (10 mL) se añadió el reactivo periodinano de Dess Martin (0,79 g, 1,87 mmol) a 0 °C (condición de reacción **c**). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a 25 °C. La reacción se monitorizó por TLC (1:1, EtOAc:hexano). La mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ saturado (10 mL), se filtró a través de celita y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto como un sólido amarillo (Rendimiento: 0,18 g, 81,8 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10,33 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,33-3,30 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₁₁H₁₀OS, 190,05; *m/z* encontrada, 191,0 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 15)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 0,5 g, 3,44 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de potasio (1,42 g, 10,34 mmol) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,716 g, 3,79 mmol) a temperatura ambiente.

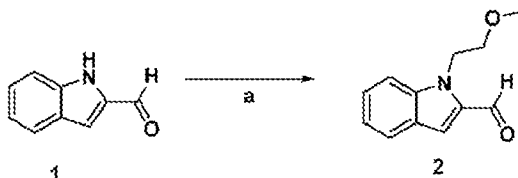
La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 3-7 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido (0,8 g, 97 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 5,79 (s, 2H); MS (ESI): masa calculada para C₁₆H₁₂FNO, 253,28; *m/z* encontrada, 254,0 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 19)



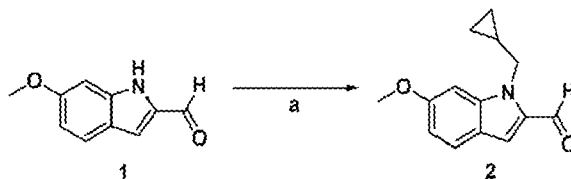
A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 0,5 g, 3,44 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de potasio (1,42 g, 10,34 mmol) y 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (0,76 g, 3,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 3-7 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido (0,4 g, 43 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,75 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,83 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,81 (s, 3H); MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₅NO₂, 265,31; *m/z* encontrada, 266,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 20)



A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 0,80 g, 5,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL), se añadieron carbonato de cesio (5,36 g, 90,5 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,62 mL, 6,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente, para obtener 1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 3,0 g (42 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,70 (t, *J* = 5,44 Hz, 2H), 3,61 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H).

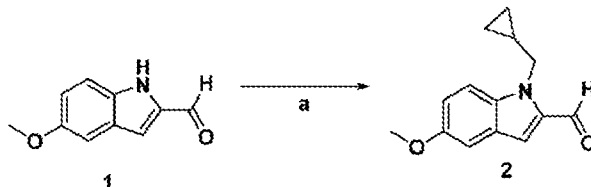
Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 23)



A la solución agitada de 6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 2,0 g, 11,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL), se añadieron carbonato de cesio (11,14 g, 34,3 mmol) y (bromometil)ciclopropano (1,41 mL, 13,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato

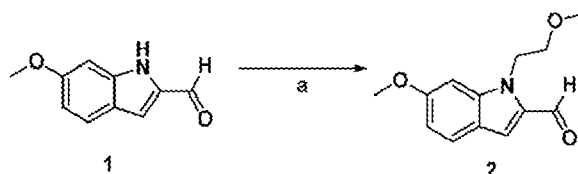
de etilo en hexano como eluyente, para obtener 1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 0,80 g (31 %). MS (ESI): 229,13; *m/z* encontrada, 230,1 [M+H]⁺1.

Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 60)



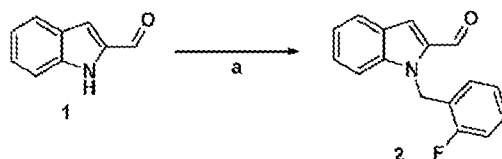
A la solución agitada de 6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 2,0 g, 11,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL), se añadieron carbonato de cesio (11,14 g, 34,3 mmol) y (bromometil)ciclopropano (1,41 mL, 13,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente, para obtener 1-(ciclopropilmetil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 0,79 g (30 %). MS (ESI): 229,13; *m/z* encontrada, 230,1 [M+H]⁺1.

Síntesis de 6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 21)



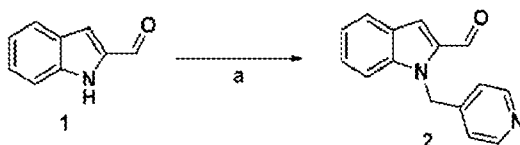
A la solución agitada de 6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 0,80 g, 4,57 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL), se añadieron carbonato de cesio (4,4 g, 13,7 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,51 mL, 5,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un semisólido blanquecino. Rendimiento: 0,60 g, 60 %. MS (ESI): 235; *m/z* encontrada, 234,10 [M-1]⁻1.

Síntesis de 1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 70)



A una solución de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 2,0 g, 13,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL), se añadieron carbonato de potasio (5,6 g, 41,1 mmol) y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (3,1 g, 16,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo.

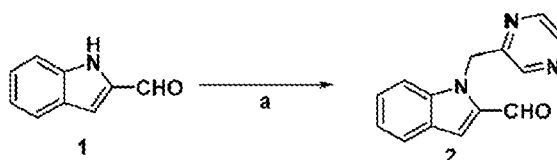
Síntesis de 1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario de los Ejemplos 11 y 71)



A una solución de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 1,50 g, 10,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 mL), se añadieron

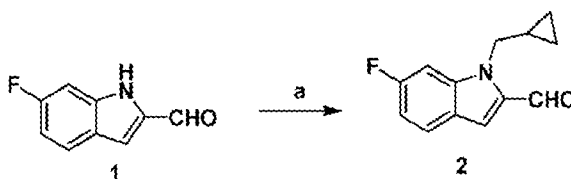
carbonato de potasio (4,2 g, 31,0 mmol) y bromohidrato de 4-(bromometil)piridina (3,1 g, 12,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,0 g (40 %). MS (ESI) 236,01; *m/z* encontrada, 2,37,12,1 [M+H]⁺¹.

Síntesis de 1-(pirazin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 25)



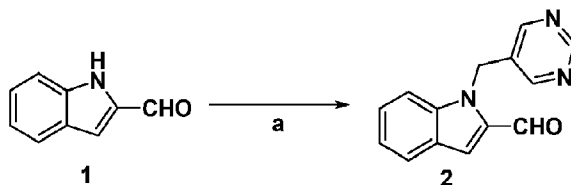
A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 1,0 g, 6,81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (11,2 g, 34,4 mmol) y 2-(clorometil)pirazina (1,0 g, 8,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(pirazin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo (3a). Rendimiento: 0,80 g (48 %). MS (ESI): 237,26; *m/z* encontrada, 238,12 [M+H]⁺¹.

Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 28)

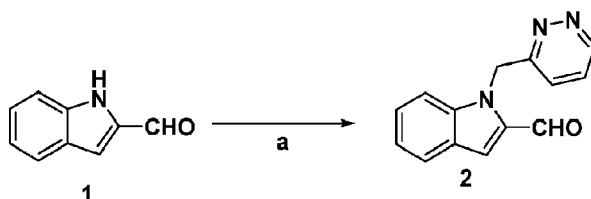


A la solución agitada de 6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 1,5 g, 9,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (8,9 g, 27,6 mmol) y (bromometil)ciclopropano (1,47 g, 11,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo. Rendimiento: 1,5 g (75 %). MS (ESI): 217,24; *m/z* encontrada, 218,34 [M+H]⁺¹.

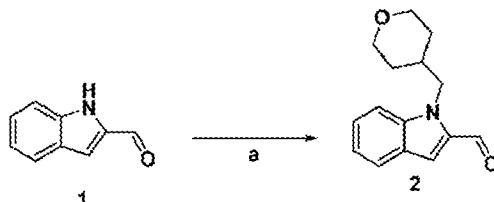
Síntesis de 1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 29)



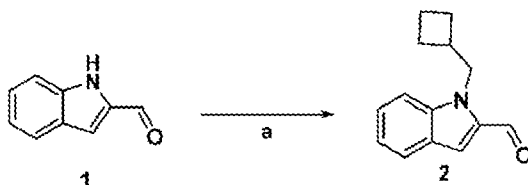
A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 1,20 g, 8,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (8,08 g, 24,01 mmol) y 5-(clorometil)pirimidina (1,0 g, 8,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido marrón. Rendimiento: 1,60 g (81 %). MS (ESI): 237,26; *m/z* encontrada, 238,32 [M+H]⁺¹.

Síntesis de 1-(piridazin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 30**)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1,0 g, 6,81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (6,7 g, 20,01 mmol) y 3-(clorometil)piridazina (1,0 g, 7,10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(piridazin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido marrón (**3a**). Rendimiento: 1,40 g (bruto). MS (ESI): 237,26; *m/z* encontrada, 238,42 [M+H]⁺.

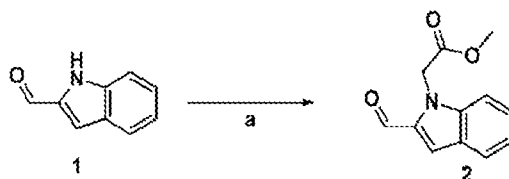
Síntesis de 1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 40**)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1,0 g, 6,89 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añadieron carbonato de cesio (6,70 g, 20,68 mmol) y 4-(bromometil)tetrahidro-2*H*-pirano (1,48 g, 8,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 5 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido blanco. Rendimiento: 0,80 g (48 %). MS (ESI): 243,13; *m/z* encontrada, 244,17 [M+H]⁺.

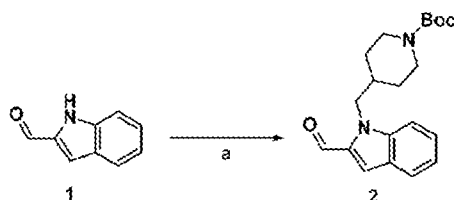
Síntesis de 1-(ciclobutilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 41**)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 0,50 g, 3,44 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añadieron carbonato de cesio (3,3 g, 10,34 mmol) y sulfonato de ciclobutilmetilmetano (**2b**, 0,84 g, 5,17 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 5 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(ciclobutilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un líquido aceitoso (**3a**). Rendimiento: 0,650 g (88 %). MS (ESI); 213,12 *m/z* encontrada, sin ionización.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,87-1,71 (m, 6H).

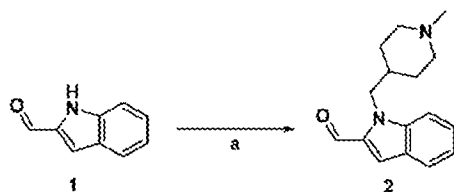
Síntesis de 2-(2-formil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (**Intermediario del Ejemplo 42**)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1,5 g, 10,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (10,0 g, 30,9 mmol) y 2-cloroacetato de metilo (**2a**, 1,35 g, 12,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 40 g de RediSep y 5 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 2-(2-formil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (**3a**) como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,2 g (53 %). MS (ESI): 217,04; *m/z* encontrada, 218,18 [M+H]⁺.

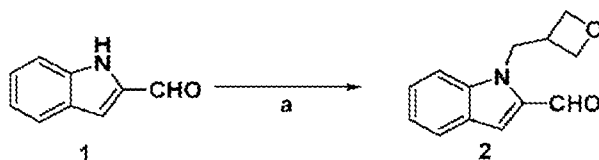
Síntesis de 4-((2-formil-1*H*-indol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermediario del Ejemplo 43**)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1,0 g, 6,81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añadieron carbonato de cesio (6,72 g, 20,0 mmol) y 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,29 g, 8,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 4-((2-formil-1*H*-indol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo: 2,0 g (86 %). MS (ESI): encontrada, sin ionización.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 7,41 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,37 (s, 13H) 1,18-1,13 (m, 2H).

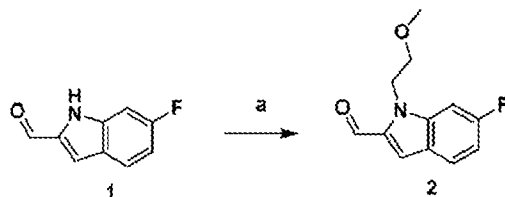
Síntesis de 1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 45**)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1,0 g, 6,81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añadieron carbonato de cesio (6,72 g, 20,0 mmol) y 4-(bromometil)-1-metilpiperidina de *tert*-butilo (2,2 g, 8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido. Rendimiento: 2,2 g (85 %).

Síntesis de 1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 44**)

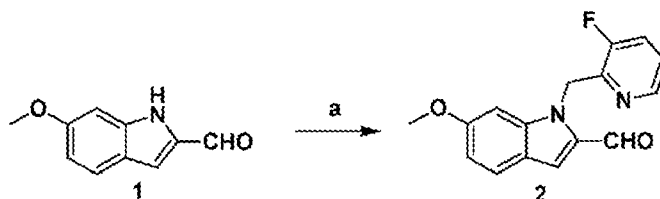
A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 0,700 g, 4,82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (4,7 g, 14,48 mmol) y (3-(clorometil)oxetano (0,562 g, 5,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,380 g (63 %). MS (ESI): 215,09; *m/z* encontrada, 216,18 [M+H]⁺.

Síntesis de 6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 52)



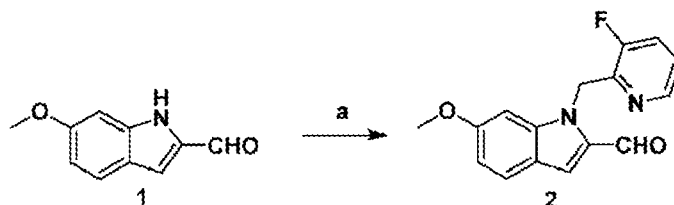
A la solución agitada de 6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 0,90 g, 5,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL), se añadieron carbonato de potasio (5,38 g, 16,5 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,61 mL, 6,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente, para obtener 6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido pegajoso. Rendimiento: 0,60 g (60 %). MS (ESI) 221,09; *m/z* encontrada, 222,10 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 26)



A la solución agitada de 6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 0,50 g, 2,85 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (2,7 g, 8,57 mmol) y clorhidrato de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina (0,452 g, 3,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por aproximadamente 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido. Rendimiento: 0,63 g (79 %). MS (ESI): 284,10; *m/z* encontrada, 285,19 [M+H]⁺.

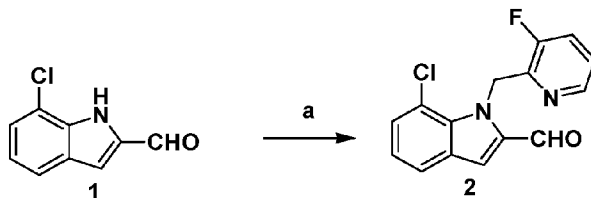
Síntesis de 1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 33)



A la solución agitada de 6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 0,50 g, 2,85 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (2,7 g, 8,57 mmol) y clorhidrato de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina (0,45 g, 3,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por aproximadamente 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-

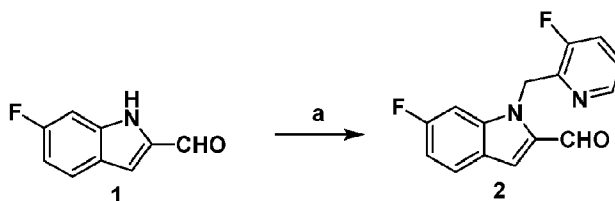
metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,66 g (81 %). MS (ESI): 284,10; *m/z* encontrada, 285,19 [M+H]⁺.

Síntesis de 7-cloro-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 34)



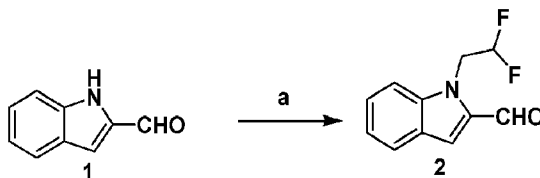
A la solución agitada de 7-cloro-1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 0,4 g, 2,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (14,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (2,1 g, 6,68 mmol) y 2-(clorometil)-3-fluoropiridina (0,39 g, 2,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 7-cloro-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,30 g (46 %). MS (ESI): 288,0; *m/z* encontrada, 289,01 [M+H]⁺.

Síntesis de 6-fluoro-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 35)

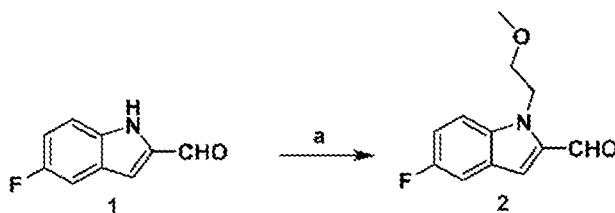


A la solución agitada de 6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 0,5 g, 3,06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (2,99 g, 9,2 mmol) y clorhidrato de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina (0,53 g, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 5 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 6-fluoro-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,72 g (86 %). MS (ESI): 272,12; *m/z* encontrada, sin ionización. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,80 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,73 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,97 (s, 2H).

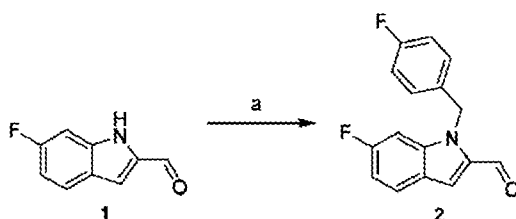
Síntesis de 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 47)



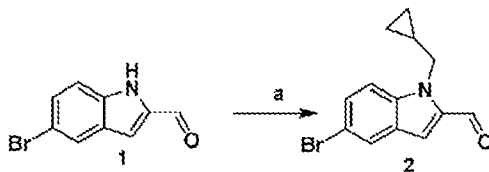
A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 1,0 g, 6,81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (6,7 g, 20,01 mmol) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (1,78 mL, 20,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido marrón. Rendimiento: 0,91 g (63 %). MS (ESI): 209,26; *m/z* encontrada, sin ionización. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,98 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,33 (t, *J* = 54,3 Hz, 1H), 5,09-5,01 (m, 2H).

Síntesis de 5-fluoro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 48**)

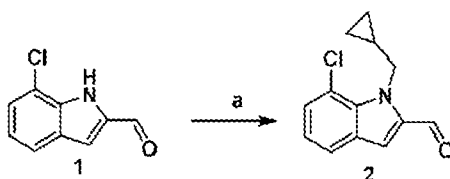
A la solución agitada de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 0,5 g, 3,06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (3,0 g, 9,18 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (**2a**, 0,34 mL, 3,68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 5-fluoro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite marrón. Rendimiento: 0,58 g (85%). MS (ESI) 221,0; *m/z* encontrada, 221,95 [M+H]⁺.

Síntesis de 6-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 49**)

A la solución agitada de 6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1,00 g, 6,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añadieron carbonato de cesio (5,98 g, 18,4 mmol) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,38 g, 7,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 5 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 6-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1,20 g (75 %). MS (ESI): 271,08; *m/z* encontrada, 272,19.

Síntesis de 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 67**)

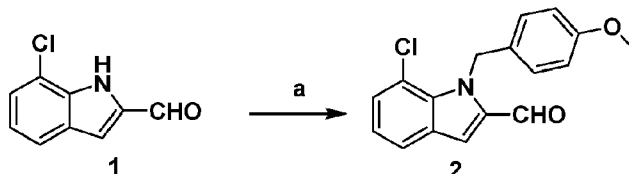
A la solución agitada de 5-bromo-1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 5 g, 32,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 mL), se añadieron carbonato de cesio (29,5 g, 90,5 mmol) y (bromometil)ciclopropano (4,8 mL, 36,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó mediante flash combinado usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano para obtener 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido. Rendimiento: 3,5 g (55 %). MS (ESI): 278,06; *m/z* encontrada, 279,19.

Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-7-cloro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 57**)

A la solución agitada de 7-cloro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 5,4 g, 30,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 mL),

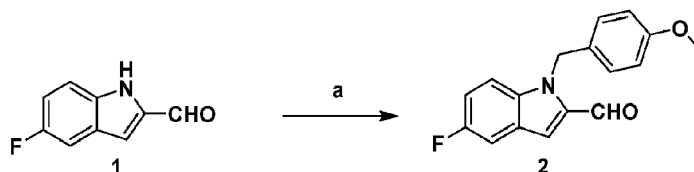
se añadieron carbonato de cesio (29,5 g, 90,5 mmol) y (bromometil)ciclopropano (4,8 mL, 36,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó mediante flash combinado usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-(ciclopropilmetil)-7-cloro-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido pegajoso. Rendimiento: 3,0 g (42 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,92 Hz, 2H), 1,26 (m, 1H), 0,42-0,34 (m, 4H). MS (ESI): 233,06; *m/z* encontrada, 234,19.

Síntesis de 7-cloro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 39)



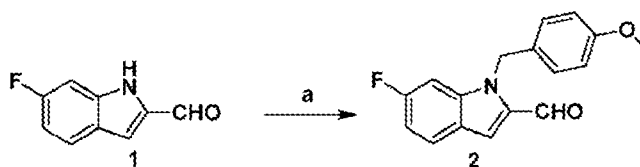
A la solución agitada de 7-cloro-1*H*-indol-2-carbaldehído, 0,5 g, 2,78 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (2,7 g, 8,35 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,52 g, 3,34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 7-cloro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,40 g (47 %). MS (ESI): 299,0; *m/z* encontrada, 300,19 [M+H]⁺.

Síntesis de 5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 46)

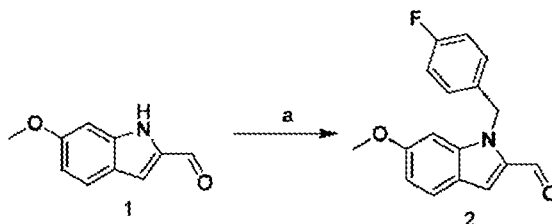


A la solución agitada de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 0,5 g, 3,06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (3,0 g, 9,18 mmol) y 1-(clorometil)-4-(metoximetil)benceno (0,72 mL, 3,68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (25 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,52 g (60 %). MS (ESI): 283,06; *m/z* encontrada, sin ionización. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,95 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,28 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 4,28 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,76 (s, 2H), 3,67 (s, 3H).

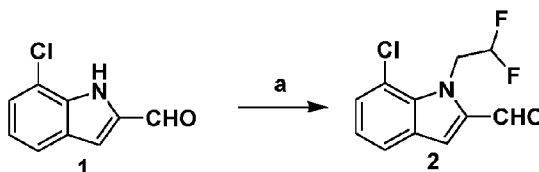
Síntesis de 6-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 50)



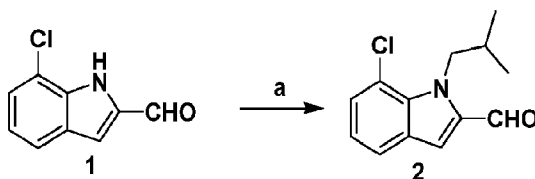
A la solución agitada de 6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (0,5 g, 3,06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (3,0 g, 9,18 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,34 mL, 3,68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 6-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite marrón. Rendimiento: 0,51 g (58 %). MS (ESI): 283,1; *m/z* encontrada, 284,22 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(4-fluorobencil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 51)

A la solución agitada de 6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído (0,70 g, 5,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añadieron carbonato de cesio (5,31 g, 16,3 mmol) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,22 g, 5,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 5 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(4-fluorobencil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo. Rendimiento: 1,0 g (90 %). MS (ESI): 283,1; m/z encontrada, 284,18.

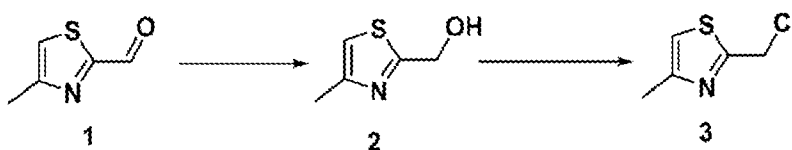
Síntesis de 7-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 56)

A la solución agitada de 7-cloro-1*H*-indol-2-carbaldehído (0,9 g, 5,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (4,9 g, 15 mmol) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (0,868 g, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 7-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído. Rendimiento: 1,46 g (bruto). MS (ESI): 243,03; m/z encontrada, 244,00[M+H]⁺.

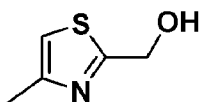
Síntesis de 7-cloro-1-isobutil-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 55)

A la solución agitada de 7-cloro-1*H*-indol-2-carbaldehído (0,7 g, 3,90 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (3,8 g, 11,69 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (0,53 g, 3,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 5 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 7-cloro-1-isobutil-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,50 g (54 %). MS (ESI): 235,71; m/z encontrada, 236,62 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-(clorometil)-4-metiltiazol (Intermediario del Ejemplo 59)

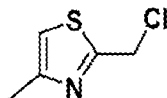


Paso A: (4-metiltiazol-2-il)metanol



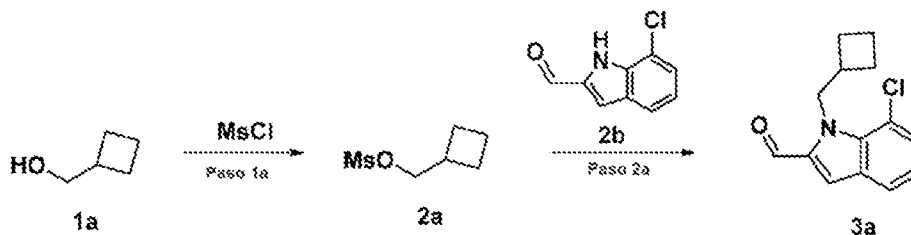
A la solución agitada de 4-metiltiazol-2-carbaldehído (**1**, 1,0 g, 7 mmol) en MeOH (30 mL) a 0 °C, se añadió borohidrato de sodio (0,52 g, 14 mmol) por lotes. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL). La fase orgánica se lavó con solución de salmuera (15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 40-60 % EtOAc en hexano para obtener el producto como una goma de color amarillo pálido (0,9 g, 90 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₅H₇NO₃, 129,02; *m/z* encontrada, 130,1 [M+H]⁺.

Paso B: 2-(clorometil)-4-metiltiazol

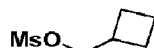


A una solución agitada de (4-metiltiazol-2-il)metanol (**2**, 0,9 g, 6,97 mmol) en DCM (5 mL), se añadió SOCl₂ (0,83 mL, 11 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó usando solución fría de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con DCM (2 × 25 mL). La fase orgánica se lavó con solución de salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener el producto como un aceite amarillo (1 g). MS (ESI): masa calculada para C₅H₆ClNS, 146,99; *m/z* encontrada, 148,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 7-cloro-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 53**)

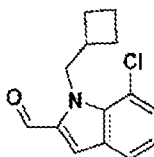


Paso 1a: preparación de sulfonato de ciclobutilmetilmetano (**2a**)



A la solución agitada de ciclobutilmetanol (**1a**, 2,00 g, 23,2 mmol) en diclorometano (20 mL), se añadió trietilamina (6,50 mL, 46,5 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0,28 g, 2,3 mmol) a temperatura ambiente, se añadió cloruro de mesilo (2,27 mL, 27,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente, para obtener sulfonato de ciclobutilmetilmetano como un aceite incoloro (**2a**). Rendimiento: 2,50 g (66%). MS (ESI): 164,05; *m/z* encontrada, sin ionización. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 4,16 (d, *J* = 6,76 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 4H).

Paso 2a: síntesis de 7-cloro-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**3a**)

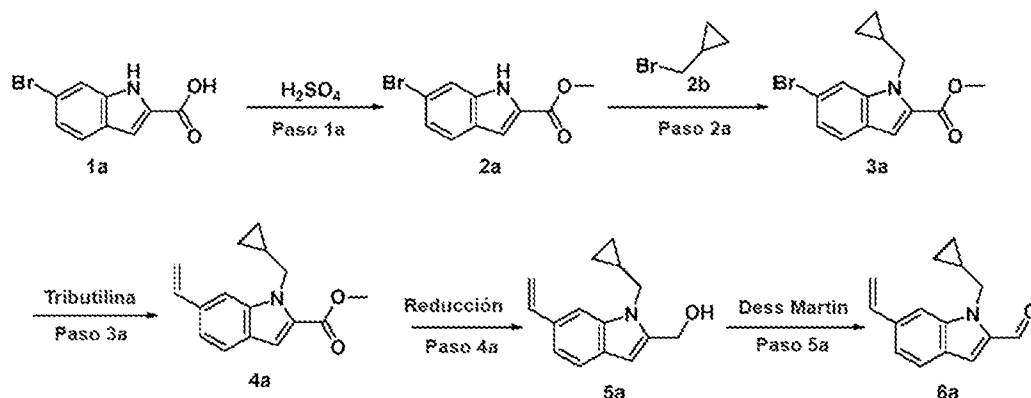


A la solución agitada de 7-cloro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**2b**, 0,90 g, 5,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añadieron carbonato de cesio (4,90 g, 15,1 mmol) y sulfonato de ciclobutilmetilmetano (**2a**, 0,98 g, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron

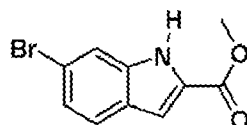
con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente, para obtener 7-cloro-1-(ciclobutylmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido pegajoso amarillo pálido (**3a**). Rendimiento: 0,32 g (26 %). MS (ESI) 247,08; *m/z* encontrada, 248,10 [M+H]⁺.

5

Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 61**)

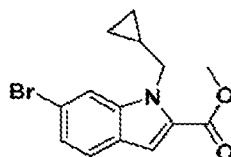


10 Paso 1a: preparación de 6-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo (**2a**)



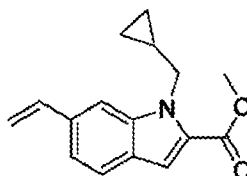
A la solución agitada de ácido 6-bromo-1*H*-indol-2-carboxílico (**1a**, 5,0 g, 20,83 mmol) en metanol (50,0 mL), se añadió ácido sulfúrico (9 mL, 1,8 vol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se apagó con hielo y el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (100 mL × 2). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se apagó con hielo y el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (100 mL × 2). El compuesto obtenido se secó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 40 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 6-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco (**2a**). Rendimiento: 4,5 g (86 %). MS (ESI): 252,99; *m/z* encontrada, 253,99 [M+H]⁺.

Paso 2a: preparación de 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo (**3a**)



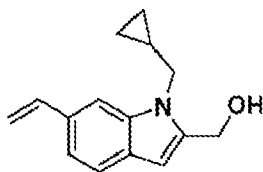
A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**2a**, 4,5 g, 17,85 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 mL), se añadieron carbonato de cesio (17,4 g, 53,27 mmol) y (bromometil)ciclopropano (**2b**, 2,8 g, 21,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco (**3a**). Rendimiento: 4,0 g (74 %). MS (ESI): 307,18; *m/z* encontrada, 308,04 [M+H]⁺.

Paso 3a: preparación de 1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo (**4a**)



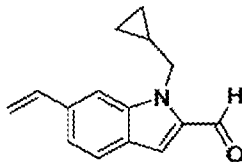
A la solución agitada de 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo (**3a**, 4,0 g, 13,02 mmol) en TV, *N*-dimetilformamida (40,0 mL), se añadieron a temperatura ambiente cloruro de litio (0,656 g, 15,63 mmol) y tributilvinilestaño (4,9 g, 15,63 mmol). Se purgó argón por 15 minutos y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,75 g, 0,65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 40 g de RediSep y 5-10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo como un sólido marrón (**4a**). Rendimiento: 3,1 g (92 %). MS (ESI): 255,13; *m/z* encontrada, 256,11 [M+H]⁺.

Paso 4a: preparación de (1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il) metanol (**5a**)



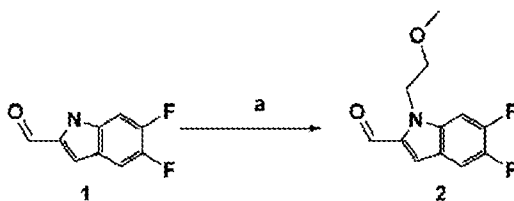
A la solución agitada de 1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo (**4a**, 2,7 g, 10,5 mmol) en tetrahidrofurano (30,0 mL), se añadió hidrato de aluminio y litio 1,0 M en tetrahidrofurano (20 mL, 21,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12,0 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)metanol como un sólido blanco (**5a**). Rendimiento: 2,0 g (83 %). MS (ESI): 227,13; *m/z* encontrada, 228,13 [M+H]⁺.

Paso 5a: preparación de 1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-carbaldehído

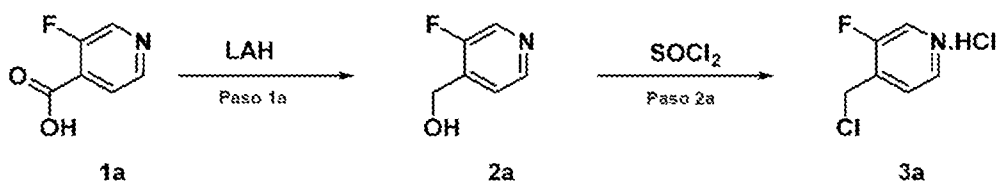


A la solución agitada de (1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)metanol (2,0 g, 8,73 mmol) en diclorometano (20,0 mL), se añadió periodinano de Dess Martin (4,4 g, 10,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(ciclopropilmetil)-6-vinil-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido blanco (**6a**). Rendimiento: 1,1 g (55 %). MS (ESI): 225,12; *m/z* encontrada, 226,12 [M+H]⁺.

Síntesis de 5,6-difluoro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 54)



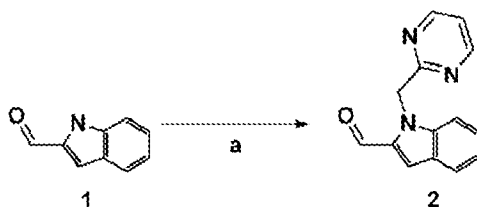
A la solución agitada de 5,6-difluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 0,50 g, 2,76 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añadieron carbonato de cesio (2,69 g, 8,28 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,32 mL, 3,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 5,6-difluoro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,66 g (45 %). MS (ESI): 239,08; *m/z* encontrada, 240,04 [M+H]⁺.

Síntesis de clorhidrato de 4-(clorometil)-3-fluoropiridina (**Intermediario del Ejemplo 24**)Paso 1a: preparación de (3-fluoropiridin-4-il)metanol (**2a**)

A una solución de ácido 3-fluoroisonicotínico (**1a**, 2,0 g, 14,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahidrofurano), (12,0 mL, 21,3 mmol) por goteo por 10 min a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción por 2 h a 0 °C. Una vez completada la reacción, se añadió una solución de 40 % de hidróxido de potasio (60 mL) a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (3-fluoropiridin-4-il)metanol (**2a**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0,50 g (28 %). MS (ESI): 127,04; *m/z* encontrada, 128,01 [M+H]⁺.

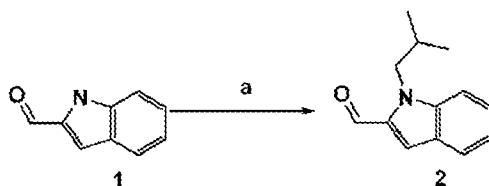
Paso 2a: preparación de clorhidrato de 4-(clorometil)-3-fluoropiridina (**3a**)

A una solución agitada de (3-fluoropiridin-4-il)metanol (**2a**, 0,70 g, 5,51 mmol) en *N,N*-diclorometano (5,0 mL), a 0 °C, se añadió cloruro de tionilo (1,00 g, 13,78 mmol), la mezcla de reacción se agitó posteriormente a temperatura ambiente por 1 h. Una vez completada la reacción, el diclorometano se eliminó a presión reducida y el bruto obtenido se lavó con éter dietílico y se secó para obtener clorhidrato de 4-(clorometil)-3-fluoropiridina (**3a**) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 1,0 g (90 %). MS (ESI): 180,99; *m/z* encontrada, 182,02[M+H]⁺.

Síntesis de 1-(pirimidin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 27**)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 0,70 g, 4,82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añadieron carbonato de cesio (7,8 g, 24,1 mmol) y 2-(clorometil)pirimidina (0,98 g, 7,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(pirimidin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido cristalino marrón. Rendimiento: 1,30 g (81 %). MS (ESI): 237,09; *m/z* encontrada, 238,14 [M+H]⁺.

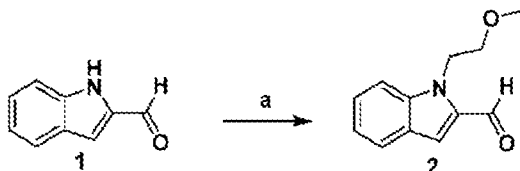
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,87 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 5,84 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 4,72 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,36 Hz, 1H), 6,0 (s, 2H).

Síntesis de 1-isobutil-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 31)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 0,70 g, 4,82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añadieron carbonato de cesio (7,8 g, 24,1 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (0,98 g, 7,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-isobutil-1*H*-indol-2-carbaldehído como un líquido aceitoso. Rendimiento: 0,80 g (82 %).

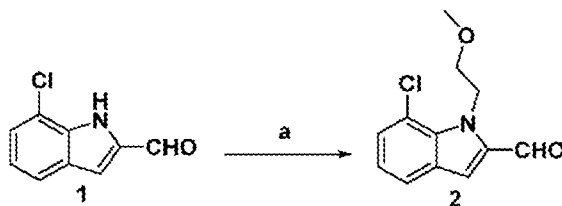
MS (ESI): 201,12; *m/z* encontrada, 202,30 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,11-2,04 (m, 1H), 0,81 ((d, *J* = 6,64 Hz, 6H).

Síntesis de 1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 22)

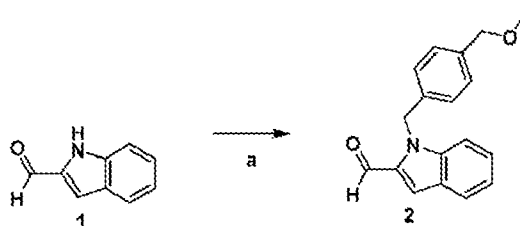
A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 1,0 g, 6,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (6,6 g, 20,6 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,76 mL, 8,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 1,5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,9 g (64 %). MS (ESI): 203; *m/z* encontrada, sin ionización.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H).

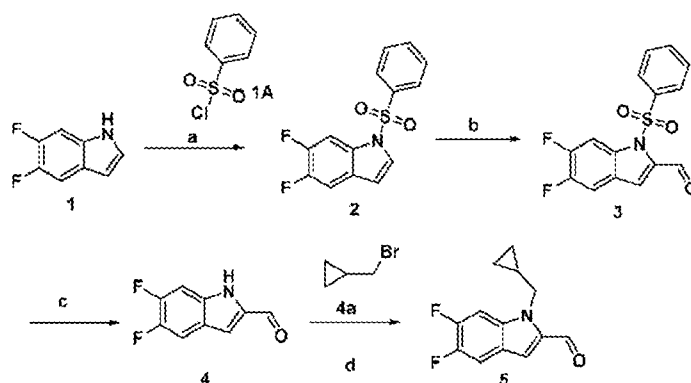
Síntesis de 7-cloro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 36)

A la solución agitada de 7-cloro-1*H*-indol-2-carbaldehído (1, 0,5 g, 2,79 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL), se añadieron carbonato de cesio (2,7 g, 8,37 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,31 mL, 3,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 7-cloro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,34 g (52 %). MS (ESI): 237,06; *m/z* encontrada, sin ionización.

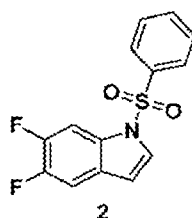
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9,93 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,13 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,62 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H).

Síntesis de 1-(4-(metoximetil)bencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario del Ejemplo 37**)

A la solución agitada de 1*H*-indol-2-carbaldehído (**1**, 1,0 g, 6,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (0,58 g, 1,79 mmol) y (41-(bromometil)-4-(metoximetil)benceno (0,14 g, 0,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12 g de RediSep y 5 % de metanol en diclorometano como eluyente para obtener 1-(4-(metoximetil)bencil)-1*H*-indol-2-carbaldehído.

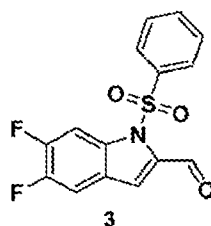
Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-5,6-difluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**Intermediario de los Ejemplos 32 y 77**)

Paso 1a: preparación de 5,6-difluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (**2**)



A una solución de hidruro de sodio (0,26 g, 13 mmol) en DMF (10 mL) se añadió una solución de 5,6-difluoro-1*H*-indol (**1**, 0,52 g, 13 mmol) en DMF a 0 °C, por goteo por 15 min. A continuación se añadió una solución de cloruro de benenosulfonilo en DMF (1,4 g, 13 mmol) a 0 °C y se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió agua helada (50 mL), posteriormente se filtró el precipitado y se lavó con agua helada para obtener un sólido marrón (1 g, 26 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 293,0 [M+H]⁺.

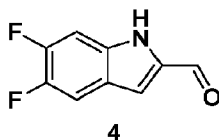
Paso 2b: preparación de 5,6-difluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**3**)



A una solución de 5,6-difluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (**2**, 1 g, 3,42 mmol) en THF seco (50 mL) se añadió diisopropilamida de litio 1 M en THF (3,4 mL g, 6,84mmol) a -78 °C y se agitó por 5-8 min, seguido de la adición de DMF seco (0,5 mL, a -78 °C y se agitó por 10 min a -78 °C bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción

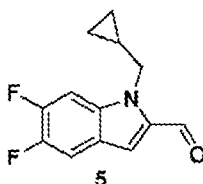
se añadió cloruro de amonio acuoso (20 mL) y posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH_4Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener sólido marrón (0,7 g, 70 %). MS (ESI) m/z 322,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Paso 3c: Preparación de 5,6-difluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**)



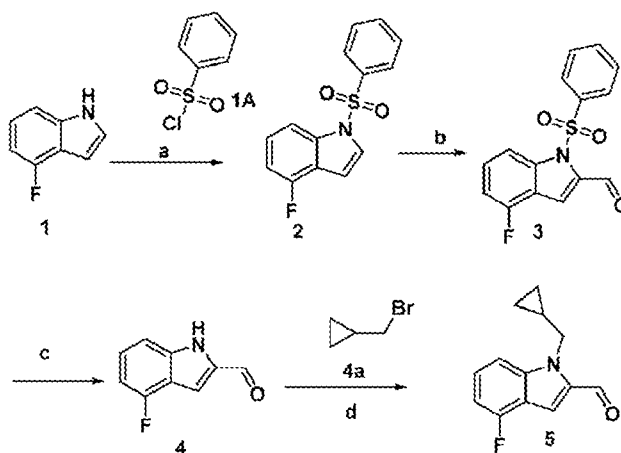
10 A la solución agitada de 5,6-difluoro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-2-carbaldehído (**3**, 0,8 g, 2,49 mmol) en THF (50 mL), se añadió TBAF (1 M en THF) (9,15 mL, 12,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 15-25 % de acetato de etilo en hexano para obtener 5-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido pegajoso (0,4 g, 88 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_2\text{NO}$, 181,145; m/z encontrada, 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4d: preparación de 1-(ciclopropilmetil)-5,6-difluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**5**)

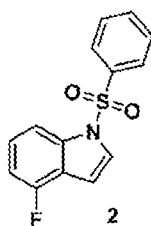


20 A la solución agitada de 5,6-difluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**4**, 0,3 g, 1,65 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de potasio (0,68 g, 4,97 mmol) y (bromometil)ciclopropano (**4a**, 0,16 mL, 1,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 3-7 % de acetato de etilo en hexano para obtener 1-(ciclopropilmetil)-5,6-difluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido blanquecino (0,2 g, 48 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 9,86 (s, 1H), 7,90-7,78 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,20 (bs, 1H), 0,39-0,35 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}$, 235,23; m/z encontrada, 236,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 80)

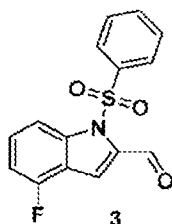


Paso 1: preparación de 4-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol (2)



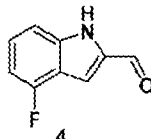
A una solución de hidruro de sodio (0,88 g, 22,2 mmol) en DMF (50 mL) se añadió una solución de 4-fluoro-1H-indol (**1**, 3,0 g, 22,2 mmol) en DMF a 0 °C, por goteo por 15 min. Se añadió cloruro de bencenosulfonyl en DMF (2,86 mL, 22,2 mmol) a 0 °C y se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió agua helada (50 mL), posteriormente se filtró el precipitado y se lavó con agua helada para obtener un sólido blanco (7,0 g, bruto).

Paso 2: preparación de 4-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-2-carbaldehído (3)



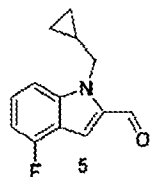
A una solución de 4-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol (**2**, 7,0 g, 22,0 mmol) en THF seco (60 mL) se añadió diisopropilamida de litio 2 M en THF (10,9 mL, 22,0 mmol) a -78 °C y se agitó por 5-8 min, seguido de la adición de DMF seco (2,5 mL, 33,0 mmol) a -78 °C y se agitó por 10 min a -78 °C bajo una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso (20 mL) y posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener líquido rojo (6,80 g, 88,31 %).

Paso 3: preparación de 4-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído (4)



A una solución de 4-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-2-carbaldehído (**3**, 3,0 g, 9,9 mmol) en THF seco (20 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (14,8 mL) y la mezcla de reacción se agitó por aproximadamente 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con agua y, posteriormente, se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente usando 5-10 % de acetato de etilo en hexano para obtener el producto como un sólido amarillo. (Rendimiento: 99 %, 1,6 g). MS (ESI): masa calculada para C₉H₆FO, 163,04; *m/z* encontrada, 164 [M+H]⁺.

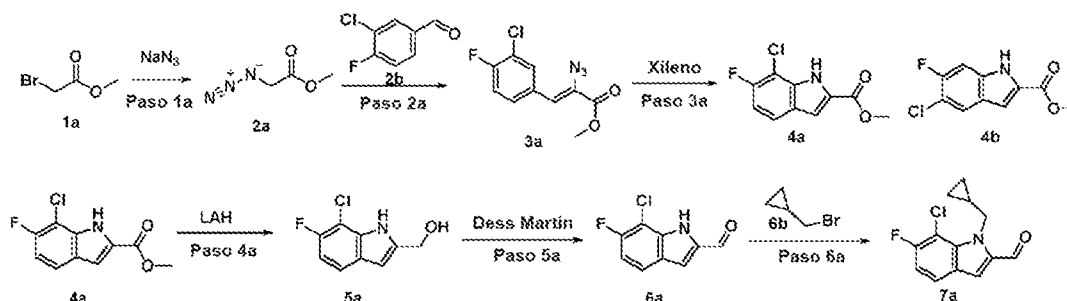
Paso 4: preparación de 1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído (5)



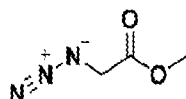
A una solución agitada de 4-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído (**4**, 1,6 g, 9,877 mmol) en DMF (10 mL), se añadió carbonato de potasio (6,8 g, 49,38 mmol) seguido de (bromometil)ciclopropano (**6**, 1,4 mL, 10,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gradiente usando 5-10 % de acetato de etilo en hexano para obtener el producto

como un líquido marrón. (Rendimiento: 47,6 %, 1 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 9,90 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,46 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 1,22-1,21 (m, 1H), 0,42-0,36 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}$, 217,24; m/z encontrada, 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Síntesis de 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 87)

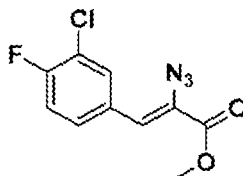


Paso 1a: síntesis de metil-2-azidoacetato (2a)



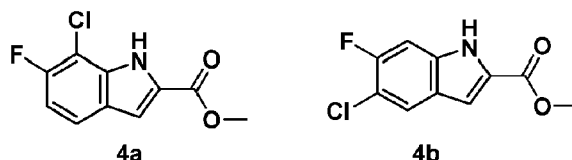
A una solución agitada de metil-2-bromoacetato (**1a**, 20,0 g, 131,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40,0 mL), se añadió azida de sodio (10,2 g, 157,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 2-azidoacetato de metilo como un líquido aceitoso (**2a**). Rendimiento: 11,2 g (74 %). ELSD MS (ESI): 115,04; m/z encontrada, 116,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2a: síntesis de (Z)-2-azido-3-(3-cloro-4-fluorofenil)acrilato de metilo (3a)



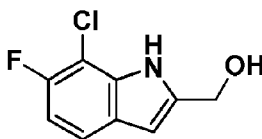
A una solución agitada de metanol (25 mL), se añadió metal de sodio (1,09 g, 47,46 mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitar a temperatura ambiente por 10 min. Se añadieron a -15 °C una solución de 2-azidoacetato de metilo (**2a**, 2,50 g, 15,80 mmol) y 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (**2b**, 6,10 g, 53,70 mmol) en metanol (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C por 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de hidrógeno 1 N a 0 °C hasta un pH $\sim$ 7. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (10 mL $\times$ 2). El compuesto obtenido se secó al vacío para obtener (Z)-2-azido-3-(3-cloro-4-fluorofenil)acrilato de metilo (**3a**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 1,8 g (45 %). MS (ESI): 255,02; m/z encontrada, 256,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3a: síntesis de 7-cloro-6-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (4a)



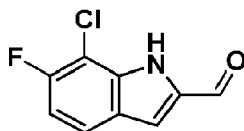
La solución agitada de (Z)-2-azido-3-(3-cloro-4-fluorofenil)acrilato de metilo (**3a**, 1,80 g, 7,05 mmol) en *p*-xileno (80,0 mL) se sometió a reflujo a 140 °C por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El bruto resultante se purificó por CombiFlash usando una columna RediSep de 40,0 g. Se obtuvo 7-cloro-6-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**4a**) en 2 % de acetato de etilo en hexano y 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**4b**) en 5 % de acetato de etilo en hexano. La fracción deseada se concentró para obtener 7-cloro-6-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**4a**) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 1,1 g (bruto). MS (ESI): 227,01; m/z encontrada, 228,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4a: síntesis de (7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)metanol (**5a**)



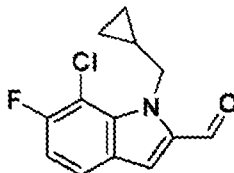
A una solución agitada de 7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo (**4a**, 1,0 g, 4,4 mmol) en tetrahidrofurano (20,0 mL), se añadió hidrato de aluminio y litio 1,0 M en tetrahidrofurano (8,8 mL, 8,80 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando una columna RediSep de 40 g y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)metanol como un sólido pegajoso (**5a**). Rendimiento: 8,24 g (91 %). MS (ESI): 199,02; *m/z* encontrada, 200,05 [M+H]⁺.

Paso 5a: síntesis de 7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**6a**)

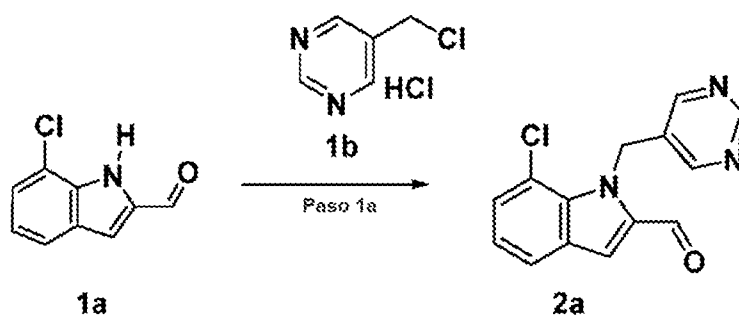


A una solución agitada de (7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)metanol (**5a**, 0,80 g, 4,00 mmol) en diclorometano (30,0 mL), se añadió periodinano de Dess Martin (3,4 g, 8,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (20 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando una columna RediSep de 12,0 g y 2-5 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido blanco (**6a**). Rendimiento: 0,63 g (75 %). MS (ESI): 197,0; *m/z* encontrada, 198,12 [M+H]⁺.

Paso 6a: síntesis de 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**7a**)



A una solución agitada de 7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**6a**, 0,30 g, 1,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (1,40 g, 4,56 mmol) y (bromometil)ciclopropano (**6b**, 0,29 mL, 3,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 30 min. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando una columna RediSep de 12,0 g y 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido pegajoso (**7a**). Rendimiento: 0,33 g (88 %). MS (ESI): 251,05; *m/z* encontrada, 252,25 [M+H]⁺.

Síntesis de 7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (Intermediario del Ejemplo 88)

A una solución agitada de 7-cloro-1*H*-indol-2-carbaldehído (**1a**, 0,500 g, 2,79 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL), se añadieron carbonato de cesio (2,7 g, 8,37 mmol) y clorhidrato de 5-(clorometil)pirimidina (**1b**, 0,429 g, 3,34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía tipo CombiFlash usando 12,0 g de RediSep y 30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-carbaldehído como un sólido amarillo (**2a**). Rendimiento: 0,260 g (34 %). MS (ESI): 271,10; *m/z* encontrada, 272,19 [M+H]⁺.

Ensayos Biológicos

Ensayo de unión FP

La unión de los compuestos con la enzima PAD4 se detectó por el ensayo FP. La enzima PAD4 se diluyó a 1 μM en amortiguador de ensayo (100 mM de HEPES, 50 mM de NaCl, 1 mM de DTT, 5 % de glicerol y 1 mM de CHAPS, por sus siglas en inglés, respectivamente) y se añadió a pozos que contenían varias concentraciones de compuestos o vehículo DMSO (1 %) en una placa negra de 384 pozos. Se añadieron a la placa 10 nM de sonda marcada con fluoresceína (JPAD-00085). La placa de ensayo se incubó por 60 minutos a temperatura ambiente antes de medir la lectura FP en el módulo FP (λ_{ex} 485 / λ_{em} 535 nm) en el Pherastar. La IC₅₀ se calculó usando el software XL-fit modelo 205. (Ref: *Nat Chem Biol.* 2015 Mar;11(3):189-91).

Ensayo bioquímico de liberación de amoníaco

El ensayo de citrulinación se detectó mediante la liberación de amoníaco. La enzima PAD4 se diluyó a 120 nM en amortiguador de ensayo (100 mM de HEPES, 50 mM de NaCl, 2 mM de DDT, 0,6 mg/mL de BSA, pH 7,4) añadido a pozos que contenían varias concentraciones de compuesto o vehículo DMSO (1 % final) en placa negra de 384 pozos. Después de una preincubación de 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se inició por la adición de sustrato (1,5 mM de BAEE (por sus siglas en inglés) en 200 mM de HEPES, 50 mM de NaCl, 350 μM de CaCl₂, 2 mM, pH 7,4). La reacción se detuvo después de 60 min al añadir un amortiguador de parada/detección que contenía 50 mM de EDTA, 2,6 mM de oftaladehído y 2,6 mM de DTT. El ensayo se incubó a temperatura ambiente por 90 minutos antes de medir la fluorescencia (λ_{ex} 405 / λ_{em} 460 nm) en el lector Tecan. La IC₅₀ se calculó usando el software XL-fit modelo 205. (Ref: *Nat Chem Biol.* 2015 Mar;11(3):189-91).

Actividad anti-PAD4

La Tabla 1, a continuación, muestra la actividad de compuestos seleccionados de esta divulgación en los ensayos PAD4 descritos anteriormente. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron una IC₅₀ ≤ 1 μM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una IC₅₀ 1-10 μM; y los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una IC₅₀ ≥ 10 μM.

Tabla 1: Actividad enzimática de PAD4

Ejemplo No.	Liberación de NH ₃ ; IC ₅₀ de PAD4 (μM)	IC ₅₀ de FP PAD4 (μM)
1	A	B
2	B	nd
3	B	nd
4	C	C
5	B	B
6	B	nd
7	B	nd
8	A	A
9	A	A
10	A	A
11	A	A
12	A	A
13	A	B
14	B	A
15	A	B
16	A	B
17	A	B
18	A	B
19	A	A
20	A	nd
21	A	nd
22	A	nd
23	A	nd
24	A	nd
25	A	nd
26	A	nd
27	A	nd
28	A	nd
29	B	nd
30	B	nd
31	A	nd
32	A	nd
33	A	nd
34	A	nd
35	A	nd
36	A	nd
37	A	nd
38	C	nd
39	A	nd
40	B	nd
41	A	nd
42	C	nd
43	C	nd
44	B	nd
45	C	nd
46	A	nd
47	A	nd
48	A	nd
49	A	nd
50	A	nd
51	A	nd
52	B	nd
53	A	nd
54	B	nd
55	A	nd
56	A	nd
57	A	nd
58	B	nd
59	A	nd
60	A	nd

Ejemplo No.	Liberación de NH ₃ ; IC ₅₀ de PAD4 (μM)	IC ₅₀ de FP PAD4 (μM)
61	A	nd
62	C	nd
63	A	A
64	A	A
65	A	A
66	A	B
67	A	nd
68	B	nd
69	A	nd
70	A	nd
71	A	nd
72	A	A
73	A	A
74	A	nd
75	A	nd
76	A	B
77	A	A
78	A	nd
79	B	nd
80	B	nd
81	C	nd
82	B	nd
83	B	nd
84	A	nd
85	A	nd
86	A	nd
87	A	nd
88	B	nd
nd = no determinado		

La Tabla 1 ilustra que la mayoría de los compuestos (de los Ejemplos 1-88) resultaron ser activos frente a la enzima PAD4 cuando se evaluaron a través de tanto ensayos bioquímicos de liberación de amoníaco y de unión FP. Los valores de IC₅₀ muestran la eficacia de los compuestos en la inhibición de la actividad de la enzima PAD4. El valor de IC₅₀ indica qué cantidad de un fármaco o compuesto particular se necesita para inhibir un proceso biológico determinado o un componente de un proceso tal como una enzima. Un valor bajo de IC₅₀ denota una alta eficacia de inhibición del compuesto de prueba (Ejemplos 1-88 como se describe en la presente). Sin embargo, en la Tabla 1 anterior, la alta eficacia se denota por "A", "B" y "C", en donde "A" tiene el menor valor de IC₅₀ y, por lo tanto, es más efectivo.

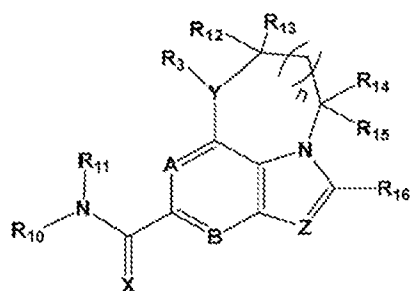
El ensayo bioquímico de liberación de amoníaco mostró que 62 de 88 compuestos mostraron un valor de IC₅₀ de ≤ 1μM denotado por "A". Estos 62 compuestos fueron los Ejemplos 1, 8-13, 15-28, 31-37, 39, 41, 46-51, 53, 55-57, 59-61, 63-67, 69-78 y 84-88.

Por otra parte, el ensayo de unión FP mostró que 13 de los 23 compuestos probados inhibían activamente la actividad de la enzima PAD4. Los ejemplos individuales son los Ejemplos 8-12, 14, 19, 63-65, 72, 73 y 77 respectivamente.

Por lo tanto, se puede deducir que los Ejemplos 1, 8-13, 15-28, 31-37, 39, 41, 46-51, 53, 55-57, 59-61, 63-67, 69-78 y 84-87 se identifican, y se podrían desarrollar, como fármacos potenciales para aliviar la actividad de la enzima PAD4 y así tratar los trastornos mediados por PAD4.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde,

X es O o S;

Y se selecciona de O o N;

Z es N;

A es CR₁;

B es CR₂;

n es 0 o 1;

R₁ y R₂ son hidrógeno;

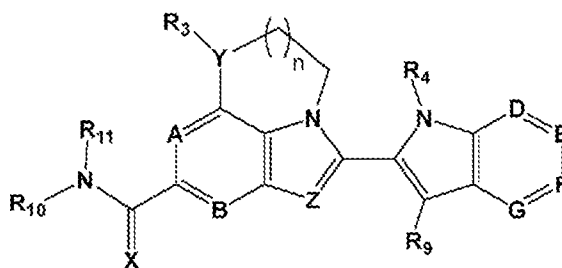
R₃ está ausente o se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆, SO₂-arilo de C₆, y SO₂-alquilo de C₁₋₆, en donde, SO₂-alquilo de C₁₋₆, y SO₂-arilo de C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno, y arilo de C₆;

R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan de amino, -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, o alquilamino de C₁₋₆; R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; y

R₁₆ se selecciona de heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos que se seleccionan de N o S, en donde,

el heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquenilo de C₂₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterocíclico de C₁₋₆, heteroarilo de C₁₋₆ y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆ y alquilo de C₁₋₆-heterocíclico de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH y -COOH.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con una estructura de Fórmula (II)



Fórmula (II)

sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde,

X se selecciona de O o S;

Y se selecciona de O o N;

Z es N;

A es CR₁;
 B es CR₂;
 D se selecciona de N o CR₅;
 E es CR₆;
 F es CR₇;
 G es CR₈;
 n es 1-2;

R₁, R₂ y R₉ son hidrógeno;

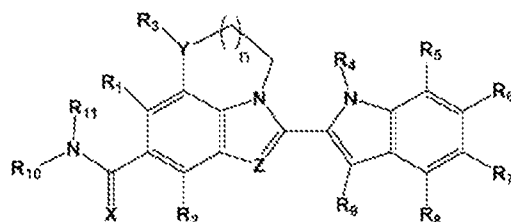
R₅, R₆, R₇ y R₈, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆ y heteroarilo de C₁₋₆;

R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆, y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆, y SO₂-alquilo de C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno, y arilo de C₆;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH; y

R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆, y -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con una estructura de Fórmula (III)



Fórmula (III)

sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde,

X se selecciona de O o S;

Y se selecciona de O o N;

Z es N;

n es 1-2;

R₁, R₂ y R₉ son hidrógeno;

R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆ y heteroarilo de C₁₋₆;

R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆, y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆, y SO₂-alquilo de C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno, y arilo de C₆;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH y -COOH; y

R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆, y -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

4. El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona de un grupo que consiste en:

(R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (1),

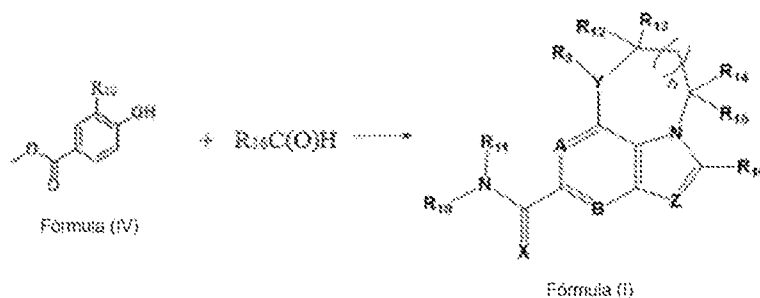
(R)-(3-aminopirrolidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)

- il)metanona (2),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-etil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (3),
 (2-(aminometil)piperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (4),
 5 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (5),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(1-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-6-oxa-2,9a-diazabenz[*cd*]azulen-4-il)metanona (6),
 (R)-(3-aminopirrolidin-1-il)-(1-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-6-oxa-2,9a-diazabenz[*cd*]azulen-4-il)metanona (7),
 10 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (8),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (9),
 15 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (10),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (11),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(3-etilbenzo[*b*]tiofen-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (12),
 20 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (13),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (14),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (15),
 25 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (16),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5,6-dimetoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (17),
 30 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-bencil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (18),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (19),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (20),
 35 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (21),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (22),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (23),
 40 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((3-fluoropiridin-4-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (24),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(pirazin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (25),
 45 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (26),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(pirimidin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (27),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (28),
 50 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(pirimidin-5-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (29),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridazin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (30),
 55 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-isobutil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (31),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5,6-difluoro-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (32),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (33),
 60 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (34),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (35),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (36),
 65 sal del ácido trifluoroacético de (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-(hidroximetil)bencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-

- oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (37),
 sal del ácido trifluoroacético de (*R,E*)-*N*-(1-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftileno-7-carbonil)piperidin-3-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (38),
 5 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (39),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (40),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclobutilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (41),
 10 ácido (*R*)-2-(2-(7-(3-aminopiperidina-1-carbonil)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2-diazacenaftilen-2-il)-1*H*-indol-1-il)acético (42),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (43),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (44),
 15 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (45),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (46),
 20 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (47),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5-fluoro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (48),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (49),
 25 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (50),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(4-fluorobencil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (51),
 30 (3-aminopiperidin-1-il)-(2-(6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (52),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (53),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5,6-difluoro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (54),
 35 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-isobutil-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (55),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (56),
 40 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (57),
 (*R,E*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-estiril-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (58),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (59),
 45 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (60),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-(hidroximetil)-1*H*-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (61),
 50 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (62),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (63),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (64),
 55 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (65),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (66),
 60 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (67),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-3-il)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (68),
 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-il)metanona (69),
 65 (*R*)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-8-

il)metanona (70),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (71),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (72),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (73),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (74),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)-6-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (75),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-6-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (76),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-5,6-difluoro-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (77),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(6-ciclopropil-2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (78),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-6-(fenetilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (79),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (80),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(6-((4-clorofenil)sulfonil)-2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (81),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-6-(ciclopropilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (82),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-6-((2-etoxietil)sulfonil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (83),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (84),
 (R)-1-(8-(3-aminopiperidina-1-carbonil)-2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-6H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-6-il)etan-1-ona (85),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-8-il)metanona (86),
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (87), y
 (R)-(3-aminopiperidin-1-il)-(2-(7-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-2-il)-3,4-dihidro-5-oxa-1,2a-diazacenaftilen-7-il)metanona (88).

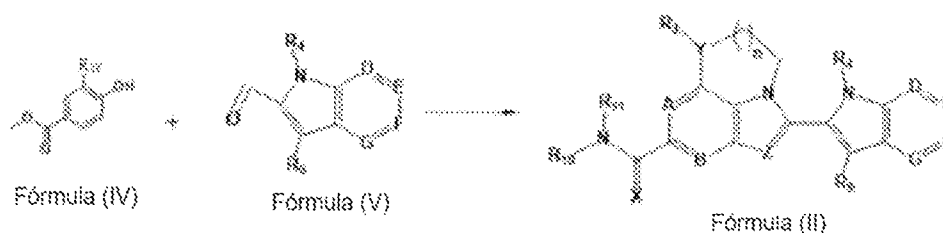
5. Un proceso para preparar compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 4 o sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocrisales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, el proceso comprende la reacción de Fórmula (IV) y $R_{16}C(O)H$



en donde, R_{19} de Fórmula (IV) se selecciona de nitro y alcoxilo de C_{1-6} ; R_{16} de $R_{16}C(O)H$ se selecciona de heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de N, o S, en donde, el heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} -arilo de C_6 , alqueno de C_{2-6} -arilo de C_6 , alquilo de C_{1-6} -heterociclilo de C_{1-6} , heteroarilo de C_{1-6} , y alquilo de C_{1-6} -heteroarilo de C_{1-6} , en donde, alquilo de C_{1-6} , alcoxilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} -arilo de C_6 , heteroarilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} -heteroarilo de C_{1-6} , y alquilo de C_{1-6} -heterociclilo de C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , heteroarilo de C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, $-CH_2OH$, y $-COOH$; X de la Fórmula (I) se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; A es CR_1 ; B es CR_2 ; n es 0 o 1; R_1 y R_2 son hidrógeno; R_3 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , $C(O)$ -alquilo de C_{1-6} , SO_2 -alquilo de C_{1-6} , SO_2 -cicloalquilo de C_{3-6} , y SO_2 -arilo de C_6 , en donde, SO_2 -arilo de C_6 , y SO_2 -alquilo de C_{1-6} , está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de

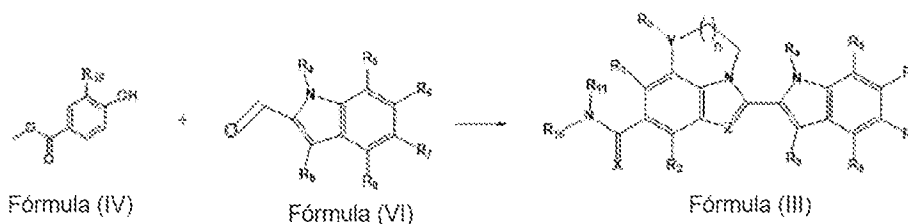
alcoxilo de C₁₋₆, halógeno, y arilo de C₆; R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆, y -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂; R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; y R₁₆ se selecciona de heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos que se seleccionan de N o S, en donde, heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterocíclico de C₁₋₆, heteroarilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heterocíclico de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH.

6. Un proceso para preparar compuestos de Fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 2 o sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, el proceso comprende hacer reaccionar Fórmula (IV) y Fórmula (V)



en donde, R₁₉ de Fórmula (IV) se selecciona de nitro y alcoxilo de C₁₋₆; X de la Fórmula (II) se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; A es CR₁; B es CR₂; D se selecciona de N o CR₅; E es CR₆; F es CR₇; G es CR₈; n es 1-2; R₁, R₂ y R₉ son hidrógeno; R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆ y heteroarilo de C₁₋₆; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆ y SO₂-arilo de C₆, en donde, SO₂-arilo de C₆ y SO₂-alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno y arilo de C₆; R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterocíclico de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterocíclico de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH y -COOH; R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆, y -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂; D de la fórmula (V) se selecciona de N o CR₅; E es CR₆; F es CR₇; G es CR₈; R₉ es H; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterocíclico de C₁₋₆ y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterocíclico de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y -COOH.

7. Un proceso para preparar compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 3 o sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, cocristales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, el proceso comprende hacer reaccionar Fórmula (IV) y Fórmula (VI)



en donde, R₁₉ de Fórmula (IV) se selecciona de nitro y alcoxilo de C₁₋₆; X de Fórmula (III) se selecciona de O o S; Y se selecciona de O o N; Z es N; n es 1-2; R₁, R₂ y R₉ son hidrógeno; R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆, y heteroarilo de C₁₋₆; R₃ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)-alquilo de C₁₋₆, SO₂-alquilo de C₁₋₆, SO₂-cicloalquilo de C₃₋₆, y SO₂-arilo de C₆,

en donde, SO₂-arilo de C₆ y SO₂-alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona de alcoxilo de C₁₋₆, halógeno, y arilo de C₆; R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y COOH; R₁₀ y R₁₁ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros, en donde, el anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquilamino de C₁₋₆ y -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂; y R₉ de Fórmula (VI) es hidrógeno; R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆-arilo de C₆, y heteroarilo de C₁₋₆; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, en donde, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆, alquilo de C₁₋₆-heterociclilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₆-heteroarilo de C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₁₋₆, arilo de C₆, heteroarilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, -CH₂OH, y COOH.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 junto con un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con otra u otras composiciones farmacéuticas.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición está en la forma seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, cápsula, polvo, jarabe, solución, aerosol y suspensión.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 para su uso en el tratamiento y/o prevención de artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo o psoriasis.