

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 366**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 209/18</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4045</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2015 PCT/US2015/057055**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16065226**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2015 E 15790407 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3209656**

54 Título: **Compuestos de indol carboxamida útiles como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

**24.10.2014 US 201462068225 P**

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

**23.11.2020**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**AHMAD, SALEEM;  
TINO, JOSEPH A.;  
MACOR, JOHN E.;  
TEBBEN, ANDREW J.;  
GONG, HUA;  
LIU, QINGJIE;  
BATT, DOUGLAS G.;  
NGU, KHEHYONG;  
WATTERSON, SCOTT HUNTER;  
GUO, WEIWEI y  
BEAUDOIN BERTRAND, MYRA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 795 366 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 de indol carboxamida útiles como inhibidores de cinasas

5 La presente invención se refiere en términos generales a compuestos de indolcarboxamida útiles como inhibidores de cinasas, lo que incluye la modulación de las tirosina cinasas de Bruton (Btk) y de otras cinasas de la familia Tec tales como Itk. En la presente, se proporcionan compuestos de indolcarboxamida, composiciones que comprenden tales compuestos, y métodos para su utilización. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de condiciones relacionadas con la modulación de las cinasas y a métodos para inhibir la actividad de las cinasas, inclusive de la Btk y de otras cinasa de la familia Tec tales como Itk, en un mamífero.

15 Las proteínas cinasa, que son la familia más grande de enzimas humanas, comprenden mucho más de 500 proteínas. La Btk es un miembro de la familia Tec de las tirosina cinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de las células B, como también de la activación de las células B maduras, de su señalización, y de su supervivencia.

20 La señalización de las células B por intermedio del receptor de las células B (BCR) conduce a una amplia gama de resultados biológicos que, a su vez, dependen de la etapa de desarrollo de la célula B. La magnitud y duración de las señales de BCR deben ser reguladas de manera precisa. La señalización aberrante mediada por BCR puede causar una activación desregulada de las células B y/o la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La mutación de la Btk en los humanos tiene como resultado la agammaglobulinemia ligada a X (XLA). Esta enfermedad está asociada a la maduración deteriorada de las células B, una disminución de la producción de la inmunoglobulina, inmunorrespuestas comprometidas independientes de las células T y una marcada atenuación de la señal de calcio prolongada al tener lugar la estimulación del BCR.

25 La evidencia del papel de la Btk en las respuestas alérgicas y/o en enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias ha sido bien establecida en modelos ratón deficientes de Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos estándar de lupus eritematoso sistémico (SLE), se ha comprobado que la deficiencia de Btk tiene como resultado una mejoría marcada en cuanto a la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes de Btk también son resistentes al desarrollo de la artritis inducida por colágeno y son menos sensibles a la artritis inducida por estafilococo.

30 Un gran cuerpo de evidencia respalda el papel de las células B y del inmunosistema humoral en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los métodos terapéuticos basados en proteínas, tales como con rituximab, desarrollados para agotar las células B, representan un enfoque importante para el tratamiento de una cantidad de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Dado el papel del Btk en la activación de las células B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por las células B (tales como la producción de autoanticuerpos).

40 La Btk se expresa también en mastocitos y en monocitos y ha demostrado ser importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones está asociada a un deterioro en la activación de los mastocitos mediada por IgE (una marcada disminución de la liberación de TNF-alfa y de otras citocinas inflamatorias), y la deficiencia de Btk en los humanos está asociada a una producción considerablemente reducida de TNA-alfa por los monocitos activados.

45 Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que incluyen sin limitación: SLE, artritis reumatoidea, vasculitis múltiple, púrpura idiopática trombocitopénica (ITP), miastenia gravis, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (MS), rechazo de trasplantes, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria de los intestinos, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, resfríos y enfermedades de aglutinina tibia, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP, por sus siglas en Inglés), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barre), pemphigus vulgaris, y asma.

50 Además, se ha informado que la Btk desempeña un papel en el control de la supervivencia de las células B en determinados cánceres de las células B. Por ejemplo, la Btk ha demostrado ser importante para la supervivencia de las células B BCR-Abl positivas en el caso de las células de leucemia linfoblástica aguda. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la Btk puede ser útil para el tratamiento del linfoma y de la leucemia de las células B.

60 En vista de las numerosas condiciones de las que se considera que hay un beneficio del tratamiento basado en la modulación de las proteína cinasas, es evidente de inmediato que nuevos compuestos capaces de modelar las proteína cinasas tales como la Btk y los métodos para utilizar estos compuestos deberían proveer sustanciales beneficios terapéuticos a una amplia variedad de pacientes.

65 En las patentes US n.º 8,084,620 y 8,685,969 se desvelan compuestos de carboxamida tricíclica útiles como inhibidores de las cinasas, lo que incluye la modulación de la Btk y de otras cinasa de la familia Tec.

El documento EP3013337 A que se publicó bajo el PCT como WO2014/210255 forma parte del estado de la técnica en virtud del Artículo 54 (3) EPC. Desvela carboxamidas primarias útiles como inhibidores de BTK.

5 Sigue existiendo una necesidad de compuestos tales como inhibidores de la Btk. Los solicitantes han encontrado poderosos compuestos que tienen una actividad como inhibidores de la Btk. Estos compuestos se proveen en formas útiles como productos farmacéuticos con una estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valor de toxicidad, deseables, que son importantes para esta utilidad.

10 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de indolcarboxamida de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, incluyendo sales o solvatos de los mismos, que son de utilidad como inhibidores de Btk y son de utilidad para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos.

20 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir la actividad de Btk que comprende administrar a un mamífero que lo necesite al menos uno de los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos.

25 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite al menos uno de los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos.

30 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar enfermedades proliferativas, tales como cáncer, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite al menos uno de los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos.

35 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la actividad Btk, el método comprende administrar a un mamífero que lo necesita, al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos.

También se desvelan en el presente documento procesos e intermedios para preparar los compuestos de fórmula (I) que incluyen sales, solvatos y profármacos de los mismos.

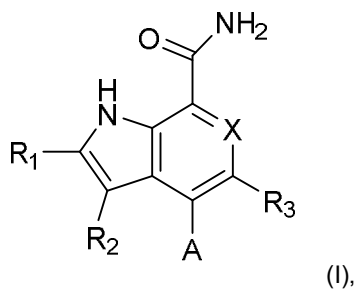
40 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos, para uso en terapia.

45 Los compuestos de la fórmula (I) y composiciones que comprenden los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento, prevención o cura de diversas condiciones relacionadas con Btk. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son de utilidad para el tratamiento, la prevención o la lentificación de la progresión de enfermedades o trastornos en varias áreas terapéuticas, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

50 Estas y otras características de la invención se establecerán en forma expandida según la continuación de la revelación.

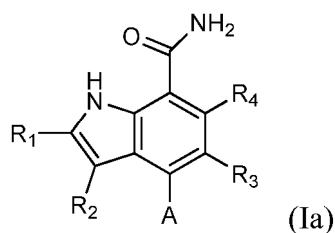
**Descripción detallada**

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de la fórmula (I):



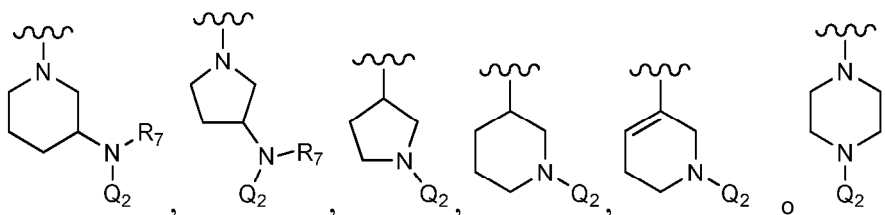
55

en el cual X es CR<sub>4</sub>, que tiene la estructura de fórmula (Ia):



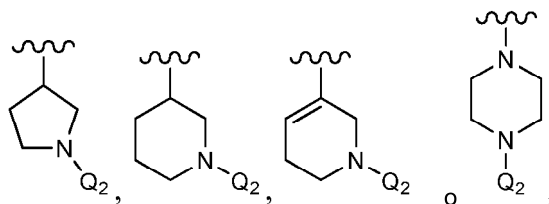
5 o una sal o solvato del mismo, en donde:

A es:



- 10 Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C=CR<sub>7</sub>, -C(O)C-C(hidroxiálquilo C<sub>1-3</sub>), -C(O)C≡C(fenilo), -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;  
 R<sub>1</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>  
 R<sub>2</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>, siempre que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>;  
 15 R<sub>3</sub> es F o Cl;  
 R<sub>4</sub> es H o F;  
 R<sub>7</sub>, en cada aparición, es, de modo independiente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o ciclopropilo; y  
 R<sub>12</sub> es F, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (O) o una sal del mismo, en donde A es:



- 25 Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C≡CR<sub>7</sub>, -C(O)C≡C(fenilo), -C(O)C≡C(hidroxiálquilo C<sub>1-3</sub>), -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>; y R<sub>2</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>; siempre que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> es F o Cl; R<sub>4</sub> es H o F; cada R<sub>7</sub> es de modo independiente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o ciclopropilo; y R<sub>12</sub> se define en el primer aspecto.

30 Una realización proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> es H.  
 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen en el primer aspecto.

35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es ciclopropilo; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen en el primer aspecto.

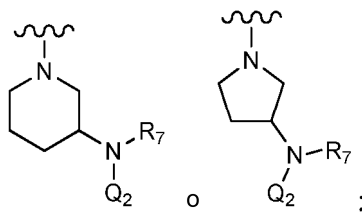
40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es 4-fluorofenilo; R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es 4-fluorofenilo; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen en el primer aspecto.

5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sub>3</sub> es F.

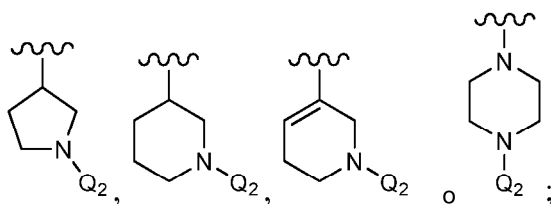
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>7</sub>, en cada aparición, es independientemente H o alquilo C<sub>1-2</sub>; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A se definen en el primer aspecto.

10 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es:



15 R<sub>1</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o 4-fluorofenilo; y R<sub>2</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o 4-fluorofenilo; siempre que cero o uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es 4-fluorofenilo y siempre que además al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> es F; R<sub>4</sub> es H o F; R<sub>7</sub> es H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)C≡CH, -C(O)C≡CCH<sub>3</sub>, -C(O)C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)C≡C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH), -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)C≡C(ciclopropilo), -C(O)C≡C(fenilo) o -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>.

20 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es:



25 R<sub>1</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o 4-fluorofenilo; y R<sub>2</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o 4-fluorofenilo; siempre que cero o uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es 4-fluorofenilo y siempre que además al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> es F; R<sub>4</sub> es H o F; y Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)C≡CCH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>.

30 Un compuesto que inhibe una enzima haciéndolo reaccionar con la enzima para formar un enlace covalente puede ofrecer ventajas respecto de un compuesto que no forma tal enlace covalente. (Ver, por ejemplo, Liu, Q. et al., *Chem. Biol.*, 20:146 (2013); Barf, T. et al., *J. Med. Chem.*, 55:6243 (2012); Kalgutkar, A. et al., *Expert Opin. Drug Discov.*, 7:561 (2012); y Garuti, L. et al., *Curr. Med. Chem.*, 18:2981 (2011); y referencias citadas en los mismos). Un compuesto que no forma un enlace covalente se puede disociar de la enzima, liberando la enzima de la inhibición que resulta de su ligación. Tal inhibición reversible puede requerir una concentración relativamente alta y continua del compuesto inhibidor para accionar el equilibrio de unión hacia una suficiente ocupación de la enzima por el inhibidor para lograr una inhibición enzimática útil. Una mayor concentración del compuesto podría requerir la administración de una mayor dosis del compuesto a un mamífero que necesita de tal inhibición y a una mayor concentración, el inhibidor podría tener efectos no deseados debido a la inhibición de otras enzimas no dirigidas. Tal inhibición fuera del blanco podría incluir toxicidad. Además, se puede requerir una dosificación más frecuente dado que el compuesto inhibidor, después de disociarse de la enzima diana, se puede remover del organismo por metabolismo y/o eliminación, reduciendo la concentración disponible para lograr la inhibición de la enzima diana.

40 Por el contrario, un inhibidor que forma un enlace covalente con su enzima diana inhibe irreversiblemente la enzima. La inhibición irreversible resultaría de una disociación lenta o despreciable del inhibidor, dado que tal disociación requeriría la ruptura de un enlace covalente. Si la afinidad de tal inhibidor covalente por su enzima diana es suficientemente grande respecto de las afinidades por otras enzimas fuera del blanco, una concentración significativamente menor del inhibidor puede dar como resultado una inhibición útil respecto de una concentración requerida para una inhibición reversible. La menor concentración podría reducir la probabilidad de una inhibición fuera del blanco no deseada y una potencial toxicidad. Además, si bien el inhibidor covalente puede unirse esencialmente de modo irreversible con la enzima diana, la concentración libre (no ligada) del inhibidor puede volverse extremadamente baja cuando el inhibidor no ligado se retira del organismo por metabolismo y/o eliminación, incluso mientras se mantiene una inhibición enzimática útil. Esto puede reducir la probabilidad de

efectos no deseados. Además, si bien la enzima se puede inhibir de forma irreversible, se puede requerir una dosificación menos frecuente para lograr una inhibición de utilidad.

Ciertos grupos funcionales reactivos se pueden unir con un compuesto con buena afinidad por la enzima diana, que permitirá la formación de un enlace covalente con un grupo funcional en la enzima diana. Por ejemplo, un grupo electrofílico tales como un grupo vinílico o acetilénico unido con un grupo extractor de electrones tales como una cetona, amida, sulfona, sulfonamida o un anillo heterocíclico extractor de electrones tales como un anillo piridilo puede reaccionar con un grupo nucleofílico presente en la enzima diana, tales como el grupo tiol o tiolato de un residuo de cisteína, para formar un enlace covalente. Tal reacción puede ser esencialmente irreversible en condiciones fisiológicas normales. A fin de lograr tal reacción, el compuesto inhibidor se puede unir con la enzima diana y presentar el grupo electrofílico unido en una orientación espacial correcta para permitir una favorable interacción con el nucleófilo de ataque. Si la orientación no es correcta, el enlace covalente puede no formarse con facilidad y la inhibición irreversible deseada puede no lograrse. En este caso, el compuesto se comportaría como un inhibidor reversible y los beneficios de inhibición irreversible pueden no realizarse. Además, si la orientación del electrófilo en el inhibidor ligado no es apropiada para la reacción con el grupo nucleofílico de la enzima diana, el inhibidor será capaz de disociarse de la enzima diana, dando como resultado una mayor concentración del inhibidor y una mayor probabilidad de que el grupo electrofílico reactivo pueda reaccionar con otros nucleófilos no diana y causar efectos no deseados como toxicidad.

Una realización proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se une covalentemente con la enzima Btk.

Una realización proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C≡CH, -C(O)C≡CCH<sub>3</sub>, -C(O)C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)C≡C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)C≡C(ciclopropilo) o -C(O)C≡C(fenilo); y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A son como se definen en la primera realización. Se incluyen en esta realización, compuestos en los cuales R<sub>7</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>.

Una realización proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es (S)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (89); (S)-4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (100); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (125); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (126); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (127); (S)-5-fluoro-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (128); (S)-4-(3-(N-etilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (130); (S)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (135); (S)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (136); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (146); (S)-4-(3-(N-ciclopropilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (200); 4-(4-(but-2-inoil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (201); 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (202); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (216); (RS)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (217); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (218 y 219); (RS)-4-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (220); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (223); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (242); (R)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (243); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (250); o 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (252).

Una realización proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es (S)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (89); (S)-4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (100); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (125); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (126); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (127); (S)-5-fluoro-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (128); (S)-4-(3-(N-etilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (130); (S)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (135); (S)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (136); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (146); (S)-4-(3-(N-ciclopropilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (200); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (216); (RS)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (217); o 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómero simple (219).

Una realización proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R<sub>3</sub> es F y dicho compuesto es (S)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (89); (S)-4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (100); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (125); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (126); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida

(127); (S)-5-fluoro-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (128); (S)-4-(3-(*N*-etilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (130); (S)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (135); (S)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (136); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (146); (S)-4-(3-(*N*-ciclopropilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (200); 4-(4-(but-2-inoil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (201); 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (202); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (216); (*RS*)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (217); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (218 y 219); o (*RS*)-4-(1-(but-2-inoil) piperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (220).

Una realización proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R<sub>3</sub> es F y dicho compuesto es (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (223); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (242); (R)-4-(3-(but-2-inamido) piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (243); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida (250); o 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (252).

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o sus atributos esenciales. Esta invención comprende todas las combinaciones de los aspectos y/o realizaciones de la invención observadas en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención se puedan tomar junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se ha de entender que cada elemento individual de las realizaciones se combina con todos y cualquier otro elemento de cualquier realización para describir una realización adicional.

## 25 Definiciones

Las características y ventajas de la invención pueden ser más fácilmente comprendidas por los expertos en la materia después de leer la siguiente descripción detallada. Se ha de apreciar que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen con anterioridad y con posterioridad en el contexto de realizaciones separadas, también se puedan combinar para formar una realización simple. Por el contrario, también se pueden combinar varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una realización simple, de modo de formar subcombinaciones de ellos. Las realizaciones identificadas en el presente documento como un ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

A menos que se establezca otra cosa específicamente en el presente documento, las referencias hechas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" puede referirse a uno o uno o varios.

Como se usa en el presente documento, la frase "los compuestos" se refiere a al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) incluye un compuesto de la fórmula (I) y dos o más compuestos de la fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se asume que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

A continuación, se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos cuando se usan a lo largo de la descripción (a menos que se limiten de otro modo en instancias específicas) ya sea de modo individual o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de la memoria descriptiva, sus grupos y sustituyentes pueden ser seleccionados por un experto en el campo para proporcionar restos estables y los compuestos.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



se usa en fórmulas estructurales en el presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente con el núcleo o la estructura central.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que contiene, por ejemplo, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, *n*-propilo e *i*-propilo) y butilo (por ejemplo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo). Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con mayor especificidad la cantidad de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-4</sub>" denota grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con uno a cuatro átomos de carbono.

El término "hidroxialquilo" se refiere a grupos alquilo saturados tanto de cadena ramificada como lineal sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  e hidroxialquilo  $\text{C}_{1-4}$ . "Hidroxialquilo  $\text{C}_{1-4}$ " pretende incluir grupos alquilo  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$  sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo.

5

El término "ciano" se refiere al grupo  $-\text{CN}$ .

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son adecuados, dentro del alcance del juicio médico pertinente, para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una razonable relación de riesgo/beneficio.

10

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización se puede emplear para proporcionar los compuestos de la fórmula (I) como sólidos amorfos.

15

Determinados compuestos de la fórmula (I) pueden existir en una forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también se hallan dentro de los alcances de esta invención. A menos que se indique otra cosa, se entiende que una referencia a un compuesto inventivo incluye las referencias a su forma libre y a sus sales. El término "sal(es)" designa sales de ácido formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, las sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables), como, por ejemplo, sales cuyo anión no contribuye de manera significativa a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en etapas de aislación o de purificación que pueden emplearse durante la preparación, y que por lo tanto están incluidas dentro de los alcances de la invención. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de ácido tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

20

25

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o con ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metansulfonatos (formados con ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos, y similares.

30

35

También debe entenderse que los solvatos (por ejemplo, los hidratos) de los compuestos de la fórmula (I) también se hallan dentro de los alcances de la presente invención. El término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de la fórmula (I) a una o más moléculas de disolvente, tanto orgánico como inorgánico. La asociación física incluye la ligación por hidrógeno. En determinados casos, el solvato será capaz de aislación, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente son incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" abarca tanto la fase de la solución como los solvatos aislables. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. En la técnica se conocen métodos de solvatación.

40

45

Son bien conocidos en la técnica diversas formas de profármacos, y se describen en

50

- a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Chapter 31, Academic Press (1996);
- b) Bundgaard, H. ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); y
- d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003).

55

Además, con posterioridad a su preparación, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser aislados y purificados de manera de obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % de un compuesto de la fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que es seguidamente utilizado o formulado como se describe en el presente documento. Tales compuestos "sustancialmente puros" de la fórmula (I) también se hallan incluidos dentro de los alcances de la presente invención.

60

"Compuesto estable" y "estructura estable" tienen por objeto indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir la aislación hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reactivos, y para su formulación de manera de obtener el agente terapéutico eficaz. La presente invención tiene por objeto incluir estados compuestos.

65



"Cantidad terapéuticamente efectiva" tiene por objeto incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención sólo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos que son efectivos para actuar como un inhibidor de la Btk, o efectivos para tratar o provenir estados de enfermedad autoinmunes y/o inflamatorios y/o proliferativos, tales como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoidea.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir que se presente el estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero todavía no se le ha diagnosticado como portador del estado de enfermedad; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir detener su desarrollo, y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir causar la regresión del estado de enfermedad.

Los compuestos de la presente invención están destinados a incluir la totalidad de los isótopos de átomos que se presenten en los compuestos de la presente. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A título de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos del carbono incluyen  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . En términos generales, los compuestos isotópicamente etiquetados de la invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas de los expertos mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, utilizándose un adecuado reactivo isotópicamente etiquetado en lugar del reactivo no etiquetado que se utilizaría en otro caso. Por ejemplo, el metilo ( $-\text{CH}_3$ ) también incluye grupos metilo deuterados tales como  $-\text{CD}_3$ .

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado para la condición que debe ser tratada, que puede depender de la necesidad de un tratamiento sitio-específico o de una cantidad del compuesto de la fórmula (I) que debe ser entregada.

Dentro de los alcances de la presente invención también se incluye una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) y uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (que en el presente documento reciben la denominación común de materiales "portadores"), y si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada para esta vía, y en una dosis que sea efectiva para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, mucosal, o parenteral lo que incluye las vías intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intrasternal en formulaciones de dosis unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos, convencionales y farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el portador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente de lubricación, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente de desintegración tal como crospovidona. La mezcla portadora puede introducirse en una cápsula de gelatina o ser comprimida de manera de obtener un comprimido. La composición farmacéutica puede administrarse como una forma de dosificación oral o como una infusión, por ejemplo.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensión, o líquido. Es preferible que la composición farmacéutica esté hecha en la forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser provista como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1,000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg, y más preferiblemente aun de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano o para otro mamífero puede variar ampliamente en función de las condiciones del paciente y de otros factores, pero puede determinarse mediante métodos rutinarios.

Cualquier composición farmacéutica considerada en el presente documento puede ser entregada por ejemplo, por vía oral mediante cualquier preparado oral adecuada y adecuada. Los ejemplos de preparados orales incluyen sin limitación, comprimidos, pastillas, pastillas succionables, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. La composición farmacéutica destinada a la administración oral puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica anterior para proveer preparados farmacéuticos destinados a la administración oral. A efectos de proveer preparados farmacéuticamente aceptables para el paladar, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener por lo menos un agente seleccionado de entre agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes de coloración, demulcentes, antioxidantes y agentes de conservación.

Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mezclando entre sí por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un excipiente no tóxico, farmacéuticamente aceptable, adecuado para la producción de comprimidos. Los ejemplos de excipientes incluyen sin limitación, diluyentes inertes tales como por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, y fosfato de sodio, agentes de granulación y de desintegración tales como por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz, y ácido algínico, agentes aglutinantes tales como por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, y acacia; y agentes de lubricación tales

como por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Adicionalmente, un comprimido puede estar sea sin recubrir, o ser recubierto mediante técnicas conocidos para enmascarar el mal gusto de un fármaco de gusto desagradable, o para retardar la desintegración y absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal con lo cual se prolongan los efectos del ingrediente activo durante un mayor período de tiempo. Los ejemplos de materiales enmascaradores del gusto, solubles en agua, incluyen sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los ejemplos de materiales retardadores incluyen sin limitación celulosa de etilo y acetato butirato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse, por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un diluyente sólido inerte tal como, por ejemplo, carbonato de calcio, fósforo de calcio y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse, por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un portador soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol, y por lo menos un medio aceitoso, tal como por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida, y aceite de oliva.

Puede prepararse una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un excipiente adecuado para la preparación de una suspensión acuosa. Los ejemplos de excipientes adecuados para la preparación de una suspensión acuosa incluyen sin limitación por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido alginico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, y, goma de acacia, agentes de dispersión o humectantes tales como por ejemplo, un fosfátido de presentación natural, por ejemplo, lecitina, productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como por ejemplo, estearato de polioxietileno, productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener por lo menos un agente de conservación, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; por lo menos un agente de coloración, por lo menos un agente saborizante y/o por lo menos un agente endulzante, lo que incluye sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartame.

Las suspensiones oleosas pueden prepararse, por ejemplo, suspendiendo por lo menos un compuesto de la fórmula (I) en sea un aceite vegetal tal como por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de coco, o en un aceite mineral tal como por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener por lo menos un agente de espesamiento tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura y alcohol cetílico. A efectos de proveer una suspensión oleosa aceptable para el paladar, es posible añadir a la suspensión acuosa por lo menos uno de los agentes endulzantes ya anteriormente descritos con anterioridad y/o por lo menos un agente saborizante. Una suspensión oleosa puede además contener por lo menos un agente de conservación lo que incluye sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando conjuntamente por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un agente de dispersión y/o humectantes, por lo menos un agente de suspensión, y/o por lo menos un agente de conservación. Los agentes de dispersión, agentes humectantes, y agente de suspensión, adecuados, son como ya se describió con anterioridad. Los ejemplos de agentes de conservación incluyen sin limitación, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener por lo menos un excipiente, lo que incluye, sin limitación, por ejemplo, agentes endulzantes, agentes saborizantes y agentes colorantes.

Puede prepararse una emulsión de por lo menos un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, como una emulsión de aceite en agua. La fase aceitosa de las emulsiones que comprenden los compuestos de la fórmula (I) puede estar constituida de ingredientes conocidos, de una manera conocida. La fase oleosa puede ser provista sin limitación, por ejemplo, por un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral tal como por ejemplo, parafina líquida, y sus mezclas. Si bien la fase puede comprender meramente un emulsionante, también puede comprender una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o con un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen sin limitación fosfátidos de presentación natural, por ejemplo, lecitina de soja; ésteres parciales derivados de ácidos grasos y de anhídrido de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitano; y los productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Es preferible que haya un emulsionante hidrofílico incluido junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, él o los emulsionantes con o sin el o los estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera juntamente con el aceite y la grasa constituye la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase aceitosa dispersa de las formulaciones cremosas. Una emulsión también puede contener un agente endulzante, un agente saborizante, un agente de conservación y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para ser utilizados en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol estearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en el estado de

la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden ser entregados, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, y/o intramuscular mediante cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Los ejemplos de formas inyectables incluyen sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónico, microemulsiones estériles de aceite en agua, y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones inyectables isotónicas estériles, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles utilizando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones destinadas a la administración oral o mediante la utilización de otros agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión, adecuados. Los compuestos pueden ser disueltos en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto, y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica de la farmacología. El ingrediente activo también puede ser administrado por inyección como una composición con vehículos portadores adecuados que incluyen solución salina, de dextrosa, o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®); solubilización con codisolventes (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (por ejemplo, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, y la solución de cloruro de sodio isotónico. Además, convencionalmente se utilizan aceites estériles fijos como un disolvente o medio de suspensión. Para esta finalidad puede utilizarse cualquier aceite blando fijo, lo que incluye los mono- o diglicéridos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido acético encuentran una utilización en la preparación de inyectables.

Puede prepararse una microemulsión inyectable de aceite en agua, por ejemplo: 1) disolviendo por lo menos un compuesto de la fórmula (I) en una fase aceitosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) combinando la fase acuosa que contiene la fórmula (I) con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación de manera de formar una microemulsión.

Puede prepararse una suspensión acuosa u oleaginosa de acuerdo con métodos ya conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, es posible preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxicos, parenteralmente aceptables, tal como, por ejemplo, 1,3-butanodiol; y es posible preparar una suspensión oleaginosa estéril con un disolvente o medio de suspensión no tóxicos, aceptables, tal como por ejemplo, aceites estériles fijos estériles, por ejemplo, mono- o diglicéridos; y ácidos grasos, tales como por ejemplo, ácido oleico.

Los portadores, adyuvantes, y vehículos, farmacéuticamente aceptables, que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen sin limitación: intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de entrega de fármaco autoemulsionantes (SEDSS) tales como el d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, agentes tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como los Tweens, aceite de castor polietoxilado tal como CREMOPHOR® surfactant (BASF), u otras matrices de entrega poliméricas similares, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido ascórbico, sorbato de potasio, mezclas glicéridas parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como la alfa-, beta-, y gamma-ciclodextrina, o sus derivados químicamente modificados tales como las hidroxiaquilciclodextrinas, que incluyen las 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también pueden utilizarse de manera ventajosa a efectos de reforzar la entrega de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden ser procesados de acuerdo con métodos convencionales de farmacología de manera de producir agentes de uso médico para ser administrados a pacientes, lo que incluyen seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como la esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como agentes de conservación, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Adicionalmente es posible preparar comprimidos y píldoras provistos de recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes tales como agentes humectantes, endulzantes, saborizantes o perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención, dependen de varios factores que incluyen la edad, peso corporal, sexo, condición médica del sujeto, tipo de enfermedad, gravedad de la enfermedad, vía y

frecuencia de la administración, y compuesto particular utilizado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar en términos amplios, pero se la puede determinar de manera rutinaria mediante métodos estándar. Puede ser adecuada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente aun de entre  
 5 aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en de 1 a 4 dosis por día. Otros regímenes de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por cada ciclo de dos días.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención son habitualmente combinados con uno o más adyuvantes adecuados para la vía de administración indicada. Si se administra por vía oral, los compuestos pueden  
 10 ser mezclados con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres celulósicos de ácidos alcanóicos, alquilésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales sódicas y cálcicas de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y seguidamente se los prepara en forma de comprimidos o cápsulas para su administración adecuada. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede estar provista en una  
 15 dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y opcionalmente un agente adicional seleccionado entre cualquier portador, adyuvante, y vehículo, farmacéuticamente aceptables. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de la fórmula (I) descrito  
 20 en el presente documento, o uno de sus profármacos, y un portador, adyuvante o vehículo, farmacéuticamente aceptables.

#### UTILIDAD

25 Los compuestos de la invención modulan la actividad de las cinasas, lo que incluye la modulación de la Btk. Otros tipos de actividad de cinasa que pueden ser moduladas por los compuestos de la presente invención incluyen sin limitación la familia Tec de las cinasas, tales como BMX, Btk, ITK, TXK y Tec, y sus mutantes.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas a la modulación  
 30 de la actividad de las cinasas, y particularmente con la inhibición selectiva de la actividad de la Btk. Tales condiciones incluyen las enfermedades mediadas por las células B en las que los niveles de las citocinas son moduladas como una consecuencia de la señalización intracelular.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a una o a ambas de las  
 35 medidas de respuesta y de prevención, por ejemplo, medidas destinadas a inhibir o retardar la presentación de la enfermedad o trastorno, lograr una reducción total o parcial de los síntomas o estado de enfermedad, y/o para aliviar, ocasionar una mejoría, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de la Btk, los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el  
 40 tratamiento de las condiciones asociadas a las citocinas, lo que incluye sin limitación, enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerante, asma, enfermedad de injerto vs huésped y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y soriasis, trastornos destructivos de los huesos tales como la enfermedad de resorción de los huesos, osteoartritis, osteoporosis y trastornos de los huesos relacionados con mieloma múltiple, trastornos  
 45 proliferativos tales como la leucemia mielógena aguda y la leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como los tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles, enfermedades infecciosas tales como sepsis, shock séptico, y shigellosis, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y virales tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, infección por VIH, SIDA y retinitis de CMV.  
 50

Más particularmente, las condiciones o enfermedades específicas que pueden ser tratadas con los compuestos  
 inventivos incluyen sin limitación: pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de angustia respiratoria de adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoidea, lupus eritematoso  
 55 sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad de injerto versus huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis sorriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, rubella artritis, sinovitis aguda, enfermedad de las células  $\beta$  pancreáticas, enfermedades  
 60 caracterizadas por infiltración masiva de los neutrófilos, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), dermatomiositis, uveítis, enfermedad del anti-factor VIII, espondilitis anquilosante, myasthenia gravis, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociadas a ANCA, dermatomiositis/polimiositis, malaria cerebral, enfermedad  
 65 inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de la resorción de los huesos, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infecciones, caquexia secundaria a infección, formación de mieloides,

5 formación de tejido de cicatrices, colitis ulcerante, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, shock séptico, y shigellosis; la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativos causada por lesión traumática, trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles, enfermedades virales que incluyen infección hepática aguda (lo que incluye Hepatitis A, Hepatitis B y Hepatitis C), infección por VIH y retinitis de CMV, SIDA., ARC o enfermedades malignas, y herpes, apoplejía, isquemia del miocardio, isquemia y accidentes cardiovasculares, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de shock térmico, condiciones asociadas a la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2, y pénfigo vulgar.

15 Preferentemente, la afección se selecciona entre colitis de Crohn y ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, pénfigo vulgar y esclerosis múltiple. Alternativamente, la afección se selecciona preferiblemente de lesión por reperfusión de isquemia, que incluye lesión por reperfusión de isquemia cerebral derivada de accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión de isquemia cardíaca derivada de infarto de miocardio, o una en la que la afección es mieloma múltiple.

20 Además, los inhibidores de Btk de la presente invención inhiben El término de las proteínas proinflamatorios inducibles tales como la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), que también lleva la denominación de ciclooxigenasa 2 (COX 2). Por lo tanto, las condiciones adicionales asociadas a Btk incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolores causados por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos inventivos también pueden utilizarse para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones de lentivirus, lo que incluye sin limitación el virus de anemia infecciosa de los equinos, o infecciones por retrovirus, lo que incluye el virus de inmunodeficiencia felina, el virus de inmunodeficiencia bovino, y el virus de inmunodeficiencia canino.

30 Cuando en el presente documento se utilizan las expresiones "condición asociada a Btk" o "trastorno o condición asociada a Btk", cada una de ellas está destinada a abarcar la totalidad de las condiciones anteriormente identificadas como si se repitiese en su totalidad, como también cualquier otra condición que sea afectada por la actividad de la Btk cinasa.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" tiene por objeto incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se la administra sola o en combinación para inhibir la Btk.

35 Una realización proporciona un compuesto de la invención para uso en métodos para tratar tales condiciones asociadas a la Btk, que comprende administrar un sujeto que lo necesite por lo menos un compuesto de la fórmula (I). Puede administrarse una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar tales condiciones. Los métodos de las presente realizaciones pueden utilizarse para tratar las condiciones asociadas a la Btk cinasa tales como el tratamiento de trastornos alérgicos y/o de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, los que incluyen, sin limitación, el SLE, artritis reumatoidea, vasculitis múltiples, ITP púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en Inglés), gravis miastenia, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en Inglés), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria de los intestinos, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis inmune, enfermedades de aglutinina fría y caliente, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP, por sus siglas en Inglés), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre), pénfigo vulgar y asma.

50 Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para tratar las condiciones asociadas a la Btk cinasa, los métodos comprenden administrar por lo menos un compuesto de la fórmula (I) sólo en combinación con cada uno y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para tratar tales condiciones. Puede administrarse cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y de otros agentes terapéuticos adecuados para tratar las condiciones. Por lo tanto, "cantidad terapéuticamente efectiva" tiene también por objeto incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es efectiva para tratar las condiciones asociadas a la Btk cinasa. Es preferible que la combinación de los compuestos sea una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, en: Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), tiene lugar cuando el efecto (en este caso la inhibición de la Btk) por los compuestos, cuando los mismos son administrados en combinación, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se los administra solos como un agente individual. Por lo general, un efecto sinérgico se demuestra con la mayor claridad en concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede expresarse en términos de una menor citotoxicidad, un mayor efecto anti-Btk, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

65 Los ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen los corticosteroides, rolipram, calfofina, CSAID (fármacos anti inflamatorios supresores de citocinas), imidazo [1,2-a]quinoxalinas 4-sustituidas divulgados en la Patente US n.º. 4,200,750; Interleucina -10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como la deoxispergualina (DSG, por sus siglas en Inglés); los fármacos antiinflamatorios no esteroides tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; los esteroides tales como la prednisona o dexametasona; los agentes antivirales tales como abacavir; los agentes antiproliferantes tales como metotrexato,

leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); los fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; los inhibidores de TNF- $\alpha$  tales como tenidap, los anticuerpos anti-TNF o el receptor de TNF soluble, y la rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o sus derivados.

- 5 Los agentes terapéuticos anteriores, cuando se los utiliza en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o determinadas de alguna otra manera por la persona con la pericia habitual en el estado de la técnica. En los métodos de la presente invención, tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos inventivos. La presente invención también  
10 provee composiciones farmacéuticas capaces de tratar las condiciones asociados a la Btk cinasa, inclusive las condiciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , como se describe con anterioridad.

15 Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos distintos de los descritos con anterioridad y pueden formularse, por ejemplo, utilizando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos, convencionales, como también aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para la administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, agentes de conservación, estabilizantes, saborizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica anterior de las formulaciones farmacéuticas.

20 Otra realización proporciona los compuestos de la fórmula (I) para su utilización en terapia. En la realización presente, el uso terapéutico puede incluir la administración de la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

25 Por lo tanto, la presente invención provee además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica anterior para la entrega de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una cantidad de factores que se hallan perfectamente dentro de los alcances de la persona con la pericia habitual en el estado de la técnica. Los mismos incluyen sin limitación el tipo y naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía prevista para la obtención de la composición; y la indicación terapéutica a la que se está apuntando. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos, tanto acuosos como no acuosos, como también una varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales portadores pueden incluir una cantidad de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, estando tales ingredientes  
35 activos incluidos en la formulación por varias razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., como es sabido por las personas expertas en el estado de la técnica. Pueden encontrarse descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables y adecuados, y de factores que intervienen en su selección, en varias fuentes disponibles, tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª Edición (1985).

40 Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado para la condición que debe tratarse, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la cantidad de fármaco que debe entregarse. Generalmente se prefiere la administración tópica para las enfermedades relacionadas con la piel, y se prefiere el tratamiento sistémico para condiciones cancerosas o precancerosas, a pesar de lo cual se consideran también otras formas de entrega. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o en forma de formulaciones líquidas, lo que incluye jarabes; por vía tópica, tal como en la forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; por vía sublingual, bucal, parenteral; tal como mediante inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intrasternales o mediante técnicas de infusión (por ejemplo, soluciones o suspensiones inyectables estériles, acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como mediante spray de inhalación; por vía tópica tal  
50 como en la forma de una crema o de un ungüento por vía rectal tal como en forma de supositorios, o mediante liposomas. Pueden administrarse formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para su liberación inmediata o para su liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada puede lograrse mediante composiciones farmacéuticas adecuadas, o en particular en el caso de una liberación prolongada,  
55 mediante dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Los ejemplos de composiciones para administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

60 Los ejemplos de composiciones para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir un carácter masivo, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un reforzador de la viscosidad, y endulzantes o agentes saborizantes, tales como los que se conocen en el estado de la técnica; comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes,  
65 aglutinantes, agentes de extensión, agentes de desintegración, diluyentes y lubricantes, conocidos en el estado de la técnica. Los compuestos inventivos también pueden entregarse por vía oral mediante la administración sublingual

- y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos, o secados por congelación. Los ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y ciclodextrinas. En las formulaciones también pueden incluirse excipientes de elevado peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar en la adhesión mucosal tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), sodio carboximetilcelulosa (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez); y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden agregar lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.
- 10 Los ejemplos de composiciones para la administración nasal mediante aerosol o inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros agentes de conservación adecuados, promotores de la absorción para reforzar la absorción y/o biodisponibilidad, y/u otros agentes de solubilización dispersión conocidos en la técnica.
- 15 Los ejemplos de composiciones para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que puede contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, o cualesquiera otros agentes de dispersión o humectación y suspensión, adecuados, lo que incluyen los mono- o diglicéridos sintéticos, y los ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.
- 20 Los ejemplos de composiciones para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ambiente pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal de manera de liberar el fármaco.
- 25 La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por la persona experta, e incluye ejemplos de cantidades de dosificación para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; de 1-1000 mg/kg; de 1-50 mg/kg; de 5-250 mg/kg; de 250-1000 mg/kg de peso corporal del compuesto activo por día, que puede administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día. Debe entenderse que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto particular puede variar, y dependerá de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la condición particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando en la presentación se utilice el término "paciente" dicho término tiene por objeto incluir todos los sujetos, más preferiblemente especies de mamíferos, que sean afectados por la mediación de los niveles de la enzima Btk.
- 30 Ejemplos de los compuestos de la fórmula (I) como se especifican en la sección de "Ejemplos" a continuación, fueron ensayados en uno o varios de los ensayos descritos a continuación.
- 35 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 10 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 10 nM, según se mide por el ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas. Con preferencia, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 2 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM. Otros compuestos preferidos inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 1,0 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 1,0 nM.
- 40 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) tienen potencia útil en la inhibición del flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 250 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 250 nM. Con mayor preferencia, los compuestos de la fórmula (I) tienen potencia en la inhibición del flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana con valores de  $CI_{50}$  de 160 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 160 nM; y con valores de  $CI_{50}$  de 100 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 100 nM.
- 45 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 500 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 500 nM.
- 50 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 150 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 150 nM.
- 55 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 2 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e

inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 60 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 60 nM.

5 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 1 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 1 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 500 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 500 nM.

10 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 1 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 1 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 150 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 150 nM.

15 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 1 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 1 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 60 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 60 nM.

20 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 0,5 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,5 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 500 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 500 nM.

25 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 0,5 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,5 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 150 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 150 nM.

30 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de  $CI_{50}$  de 0,5 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,5 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de  $CI_{50}$  de 60 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 60 nM.

### 35 Métodos de preparación

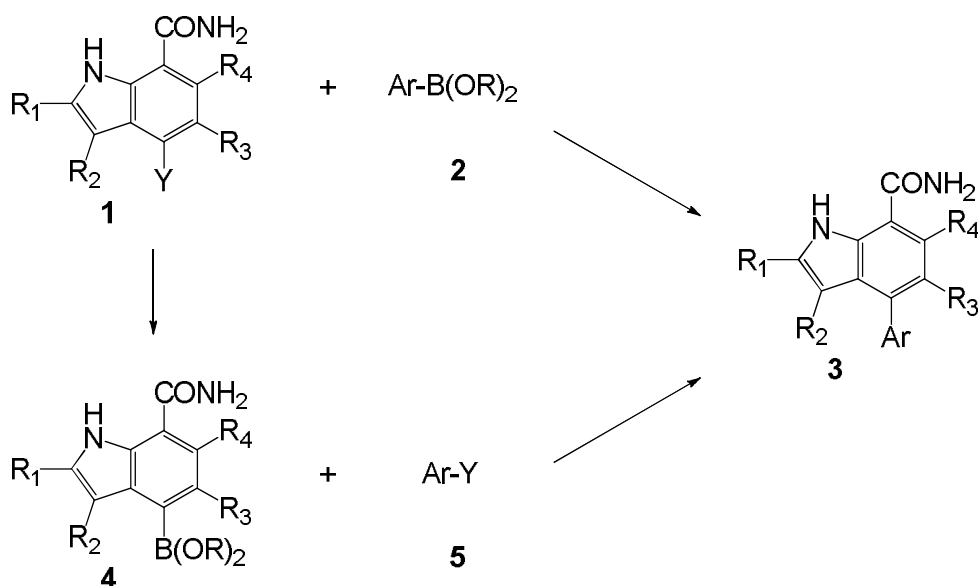
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de una cantidad de formas conocidas por el experto en la materia de las síntesis orgánicas. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, juntos con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de ella como será apreciado por los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Se entenderá por los expertos en la materia de las síntesis orgánicas que la funcionalidad presente en la molécula debería ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o seleccionar un esquema de reacción de proceso particular respecto de otro, a fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Un experto en la materia reconocerá de las síntesis orgánicas que ciertos grupos funcionales presentes en los compuestos intermedios o en los compuestos de la fórmula (I), pueden ser inestables o, de otro modo, inapropiadas para algunas de las condiciones de reacción usadas para prepararlas o convertirlas en otros intermedios o los compuestos de la fórmula (I). En estos casos, los grupos funcionales se pueden proteger por conversión en grupos funcionales alternativos que son más estables o adecuados para las condiciones de reacción por emplear. Este grupo funcional protegido se puede volver a convertir en el grupo funcional original en una posterior etapa de la síntesis. Los ejemplos son la protección de un ácido carboxílico como un éster de carboxilato, la protección de una amina primaria o secundaria como un derivado de *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) o derivado de benciloxicarbonilo (Cbz) o la protección de un nitrógeno de indol como un derivado de 2-trimetilsililetoximetilo (SEM). El uso de grupos protectores es bien conocido en la bibliografía; una cuenta autorizada que describe las muchas alternativas para el experto entrenado es Wuts, P. et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, Wiley-Interscience (2006).

60 El compuesto 3 (referencia) se puede preparar usando métodos mostrados en el Esquema 1 (referencia).



Esquema 1



Un compuesto de indolcarboxamida 1 sustituido, donde Y es un grupo adecuado tales como Br, Cl o trifluorometansulfoniloxi, se puede hacer reaccionar con un compuesto de ácido borónico o éster de ácido borónico 2, donde Ar representa uno de los grupos A de la fórmula (I), en donde el punto de unión con el resto de indol está ubicado en un anillo benceno o piridina de A, para proporcionar un compuesto 3. Esta reacción se puede llevar a cabo usando una base apropiada tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio o trifosfato de potasio y un catalizador adecuado tales como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) o cloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (II), en un disolvente adecuado tales como 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, opcionalmente con uno o varios codisolventes adecuados tales como agua o etanol. Tales reacciones de acoplamiento se conocen comúnmente como reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura y se conocen bien en la bibliografía química (ver, por ejemplo, Heravi, M. et al., *Tetrahedron*, 68:9145 (2012) y referencias citadas en el mismo).

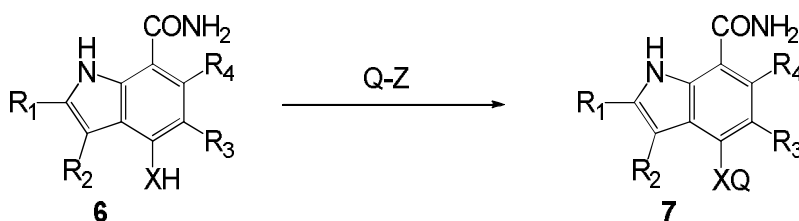
Alternativamente, un compuesto de indolcarboxamida sustituido 1 se puede convertir en el correspondiente compuesto de ácido borónico o éster de ácido borónico 4 usando métodos bien conocidos en la bibliografía química (ver, por ejemplo, Ishiyama, T. et al., *Tetrahedron*, 57:9813 (2001) y referencias citadas allí). Ejemplos de tales métodos son la reacción de un compuesto 1 con un reactivo tales como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) o 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) en presencia de una base tales como acetato de potasio y un catalizador adecuado tales como cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) en un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de éster de ácido borónico 4. Alternativamente, la reacción del compuesto 1 donde Y es Br con un reactivo organometálico tales como butil-litio o cloruro de isopropilmagnesio, seguido por tratamiento con un éster de ácido bórico tales como trimetilborato o tri-isopropilborato, después seguido por hidrólisis del éster de ácido borónico resultante, puede proporcionar un compuesto de ácido borónico 4 (R = H). La reacción de un compuesto 4 con un compuesto adecuado 5, en donde Ar representa uno de los grupos A de la fórmula (I), en donde el punto de unión con el resto de indol está ubicado en un anillo benceno o piridina de A e Y es un grupo adecuado tales como Br, Cl o trifluorometansulfoniloxi, usando la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad, también puede proporcionar un compuesto 3.

Un compuesto 2 se puede preparar a partir de un compuesto 5 usando el mismo método descrito para la preparación de un compuesto 4 a partir de un compuesto 1.

Ciertos compuestos de la fórmula (I), representados por 7, se pueden preparar usando los métodos ilustrados en el Esquema 2.

35

Esquema 2



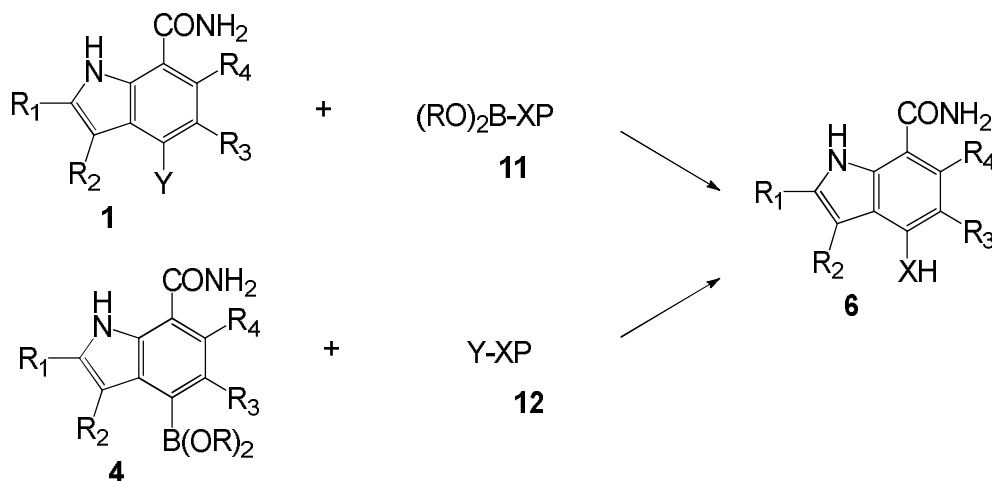
Estos métodos implican la reacción de un compuesto 6 que lleva una amina primaria o secundaria (es decir, donde XH representa un grupo A de la fórmula (I) donde Q<sub>1</sub> está reemplazado por NHR<sub>7</sub> o C(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>NHR<sub>7</sub> o donde Q<sub>2</sub> está reemplazado por H) con un reactivo adecuado Q-Z, donde Q representa Q<sub>2</sub>, un quinazolin-4-ilo o 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-ilo opcionalmente sustituido o un precursor de tal grupo y Z representa un grupo saliente tales como Cl u OH, para proporcionar un compuesto 7, donde XQ representa uno de los grupos A de la fórmula (I) resultante de tal reacción. Tales reacciones de aminas son bien conocidas en la bibliografía. Un ejemplo de tal reacción es la acilación de la amina con un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, usualmente realizada en un disolvente adecuado tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo o diclorometano, usualmente en presencia de una base tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina o una solución acuosa de una base inorgánica tales como hidróxido de sodio o carbonato de potasio. Alternativamente, se puede usar un disolvente como piridina, en cuyo caso el disolvente también puede servir como una base.

Otro ejemplo de una reacción mostrada en el Esquema 2 es la acilación de la amina de un compuesto 6 con un ácido carboxílico usando cualquiera de una cantidad de reactivos de acoplamiento de amida bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (también conocido como BOP o reactivo de Castro), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (también conocido como HATU) o un reactivo tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (también conocida como DCC) o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (también conocido como EDC) en presencia de un correactivo tales como 1-hidroxibenzotriazol (también conocido como HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (también conocido como HOAT). Estas reacciones se llevan a cabo usualmente en un disolvente adecuado tales como acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, en presencia de una base apropiada tales como trietilamina o diisopropilamina.

Otro ejemplo de una reacción mostrada en el Esquema 2, que se puede usar para preparar un compuesto 7 donde Q es SO<sub>2</sub>CH=CHR<sub>10</sub>, es el tratamiento de la amina de un compuesto 6 con un cloruro de 2-cloroetansulfonilo adecuado, en un disolvente adecuado tales como diclorometano o tetrahidrofurano, en presencia de una base tales como trietilamina o diisopropilamina. En este caso, se puede formar un intermedio 2-cloroetansulfonamida, que en presencia de base puede sufrir una pérdida de HCl para proporcionar la etansulfonamida deseada.

Ciertos compuestos intermedios 6 del Esquema 2 se pueden preparar usando métodos análogos a los mostrados en el Esquema 1, como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



La reacción de un compuesto 1 con un compuesto de éster de ácido borónico o ácido borónico 11 (donde XP es análogo a XH en el Esquema 2; P puede ser H o un grupo protector de amina adecuado como, por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz), que son bien conocidos en la bibliografía como grupos protectores de aminas), usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad (Esquema 1), puede proporcionar el correspondiente compuesto 6 después de la eliminación del grupo protector P, de ser necesario. Si P en el compuesto 11 representa H, el compuesto 6 se puede obtener directamente.

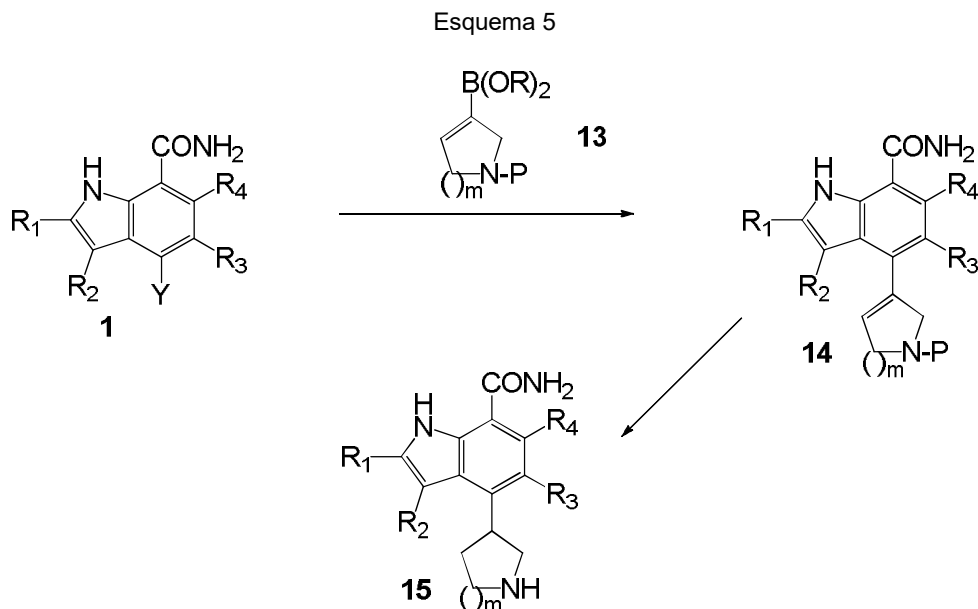
Por analogía a los métodos ilustrados en el Esquema 1, también se muestra un método alternativo para preparar el compuesto 6 del Esquema 2 en el Esquema 4. La reacción de un compuesto de éster de ácido borónico o ácido borónico 4 del Esquema 1 con un compuesto 12, donde Y es un grupo saliente adecuado tales como Br, Cl o trifluorosulfonilo, usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad, también puede proporcionar un compuesto 6. Como se describió con anterioridad, P puede ser H o un grupo protector adecuado en

cuyo caso la desprotección puede proporcionar el compuesto 6.

También, un compuesto 11 se puede preparar a partir de un compuesto 12 usando el mismo método descrito para la preparación de un compuesto 4 a partir de un compuesto 1 (Esquema 1).

5 Los compuestos 15, los cuales son ejemplos de los compuestos 6 del Esquema 2, se pueden preparar usando métodos mostrados en el Esquema 5.

10



15

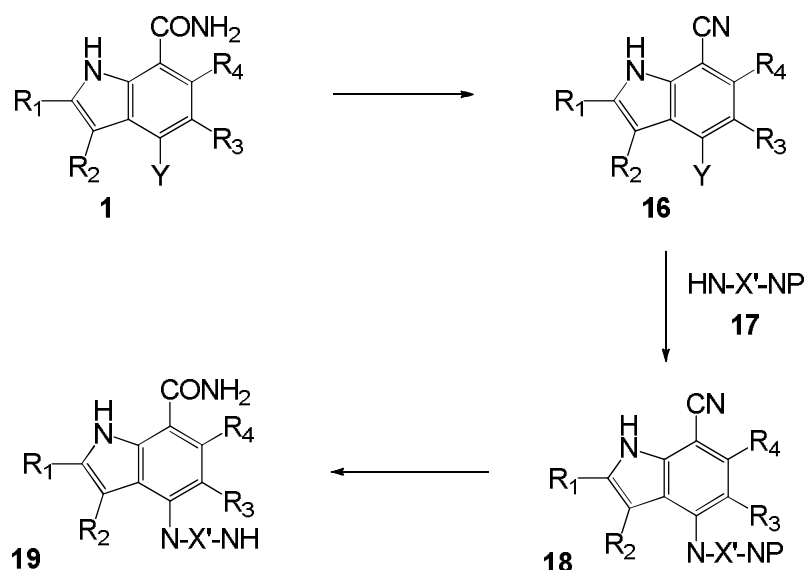
La reacción de un compuesto 1 con un compuesto vinílico de éster de ácido borónico o ácido borónico 13, donde P es un grupo protector de amina adecuado tales como Boc o Cbz y m es 1 o 2, usando la reacción de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad (ver el Esquema 1) puede proporcionar un compuesto 14. El enlace doble del anillo dihidropirrol ( $m = 1$ ) o tetrahidropiperidina ( $m = 2$ ) de 14 se puede reducir usando métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tales como paladio adsorbido en carbón, en un disolvente adecuado tales como metanol o etanol, seguido por remoción del grupo protector usando métodos bien conocidos en la bibliografía, para proporcionar un compuesto 15. (Si P representa un grupo Cbz, la remoción del grupo protector se puede lograr en la misma reacción que la reducción del enlace doble). Alternativamente, el orden de las etapas para la conversión de un compuesto 14 en un compuesto 15 se puede revertir: un grupo protector P se puede remover usando un método adecuado, seguido por hidrogenación del enlace doble como se describió.

20

25

Los compuestos 19, que representan ciertos compuestos 6 del Esquema 2, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6

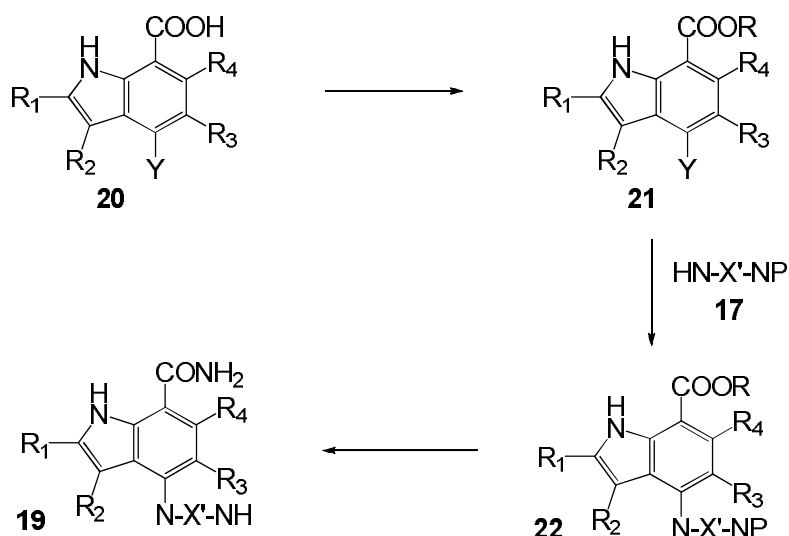


La reacción de un compuesto 1 con un agente deshidratante tales como oxiclóruo de fósforo, usando métodos bien conocidos en la bibliografía, pueden proporcionar un compuesto 16. El tratamiento de un compuesto 16 con una diamina monoprottegida apropiada tales como una aminopirrolidina, una aminopiperidina, una piperazina, un octahidropirrolpirrol o una octahidropirrolpiridina (representada por HN-X'-NP, 17, donde P puede representar un grupo protector adecuado tales como Cbz o Boc) puede proporcionar el correspondiente compuesto 18. La conversión de un compuesto 16 en un compuesto 18 se puede lograr usando un catalizador de paladio adecuado como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, un ligando tales como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (también conocido como BINAP) o 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (también conocido como Xantphos) y una base tales como carbonato de cesio o *tert*-butóxido de sodio, en un disolvente adecuado tales como 1,4-dioxano, tolueno, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidin-2-ona. Esta reacción, comúnmente mencionada como el acoplamiento de Buchwald, es bien conocido en la bibliografía (ver, por ejemplo, Surry, D. et al., *Angew. Chem.*, 47:6338 (2008) y referencias citadas allí). El resto de nitrilo de un compuesto 18 se puede hidrolizar en la correspondiente amida por tratamiento en condiciones apropiadas, por ejemplo, por calentamiento con ácido sulfúrico acuoso concentrado, para proporcionar un compuesto 19, que es un ejemplo de un compuesto 6 del Esquema 2. Un grupo protector P, de estar presente en un compuesto 18, se puede remover durante esta reacción o alternativamente se puede remover antes o después de la etapa de hidrólisis del nitrilo usando métodos bien conocidos en la bibliografía química.

Se observará que, en algunos casos un compuesto 18 o 19 puede poseer un centro quiral, por ejemplo, cuando 17 representa una 3-aminopirrolidina protegida, 3-aminopiperidina, octahidropirrolpiridina u octahidropirrolpirrol no simétrico. En estos casos, un compuesto 18 o 19 se puede preparar en forma racémica usando un compuesto racémico 17 en la etapa de acoplamiento de Buchwald. Alternativamente, un compuesto 18 o 19 que posee un centro quiral se puede preparar en forma enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida usando un compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido 17 durante la etapa de acoplamiento de Buchwald. Alternativamente, en casos en los que un centro quiral está presente, se puede preparar un compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido 18 o 19 a partir de un compuesto racémico 18 o 19, respectivamente, usando métodos de resolución óptica bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por cristalización selectiva de una sal diastereomérica con un ácido enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido o por cromatografía en una fase estacionaria quiral.

El compuesto 19, que representa ciertos compuestos 6 del Esquema 2, también se puede preparar como se muestra en el Esquema 7.

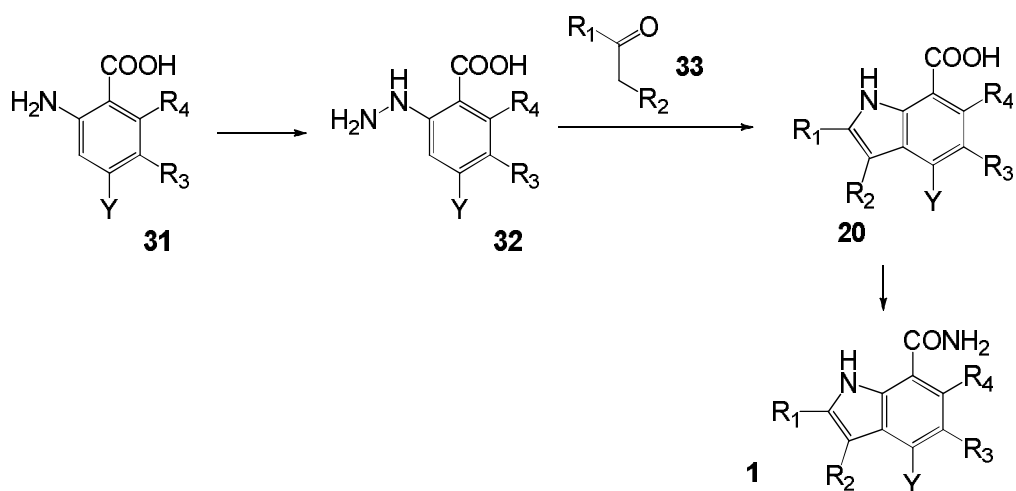
Esquema 7



La conversión de un ácido carboxílico 20 en un éster 21, tales como un éster metílico (R = CH<sub>3</sub>) o éster etílico (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), se puede lograr usando métodos bien conocidos, como tratamiento con un catalizador ácido tales como ácido sulfúrico en un disolvente alcohólico adecuado tales como metanol o etanol. Usando el procedimiento de acoplamiento de Buchwald descrito para el Esquema 6, un compuesto 21 se puede convertir en un compuesto 22. El éster de ácido carboxílico de un compuesto 22 se puede convertir en la correspondiente amida, para dar un compuesto 19 (con la remoción del grupo protector P, de ser adecuado), usando métodos bien conocidos, tales como hidrólisis del éster usando una base apropiada tales como hidróxido de litio acuoso o hidróxido de sodio, opcionalmente en un codisolvente adecuado tales como metanol, etanol o tetrahidrofurano. El ácido carboxílico 22 resultante (R=H) se puede convertir después en la amida 19 usando métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por conversión del ácido carboxílico en el correspondiente cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, seguido por tratamiento con amoníaco; o por tratamiento del ácido carboxílico con amoníaco o cloruro de amonio en presencia de un reactivo de acoplamiento tales como diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.

Los compuestos 1 (ver Esquema 1) usados en la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y los compuestos 20 que se pueden usar en la preparación de los compuestos 19 (ver Esquema 7), se pueden preparar usando los procedimientos mostrados en el Esquema 10.

Esquema 10

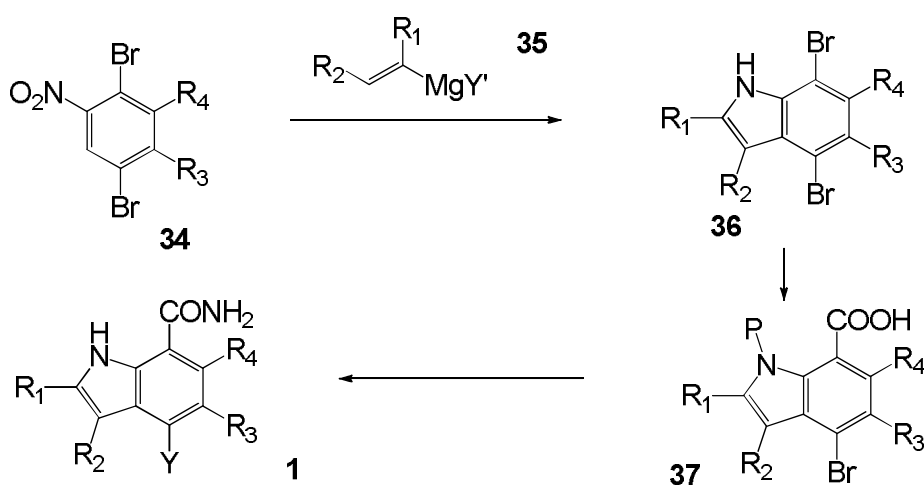


Un ácido 2-aminobenzoico sustituido 31 (conocido en la bibliografía o preparado usando procedimientos conocidos en la bibliografía) se puede convertir en el correspondiente ácido 2-hidrazinilbenzoico 32 como la sal de ácido clorhídrico usando métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por conversión en la correspondiente sal de diazonio por tratamiento con nitrito de sodio en ácido clorhídrico acuoso, seguido por reducción con cloruro de estaño (II). La reacción de un compuesto 32 con una cetona apropiada 33 tales como 2-butanona o acetona, en un

disolvente adecuado con un catalizador adecuado, por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, tolueno con ácido p-toluensulfónico o ácido trifluoroacético o ácido acético (en cuyo caso el disolvente también puede servir como el catalizador), puede proporcionar el correspondiente indol sustituido 20. Esta reacción se conoce comúnmente como la síntesis de indol de Fischer y es bien conocida en la bibliografía química (ver, por ejemplo, Hughes, D., *Org. Prep. Proc. Int.*, 25:607 (1993)). Alternativamente, la síntesis de indol de Fischer se puede llevar a cabo en dos etapas consecutivas: una hidrazina 32 se puede hacer reaccionar con la cetona o aldehído 33 adecuados en condiciones apropiadas (tales como en un disolvente adecuado tales como etanol o tolueno, opcionalmente con un catalizador adecuado tales como ácido p-toluensulfónico) para formar una hidrazona intermediaria, que se puede aislar y después hacer reaccionar en condiciones apropiadas (por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, ácido acético con cloruro de zinc o tolueno con ácido trifluoroacético) para proporcionar un compuesto 20. El ácido carboxílico de un compuesto 20 se puede convertir en la carboxamida de un compuesto 1 usando los métodos descritos para la conversión de un compuesto 22 (R=H) en un compuesto 19 en el Esquema 7.

Un método alternativo para preparar un compuesto 1 se muestra en el Esquema 11.

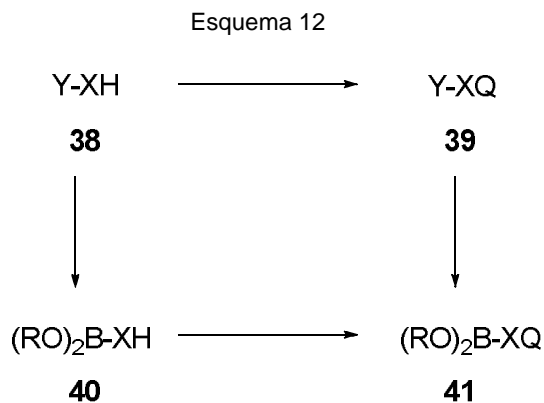
Esquema 11



Un dibromonitrobenzene 34 se puede tratar con un reactivo adecuado de organomagnesio vinílico 35 ( $\text{Y}' = \text{Br}$  o  $\text{Cl}$ ) para proporcionar un indol sustituido 36. Este método, comúnmente denominado la síntesis de indol de Bartoli, es bien conocido en la bibliografía química (ver, por ejemplo, Bartoli, G. et al., *Tetrahedron Lett.*, 30:2129 (1989) y Dobson, D. et al., *Synlett*, 79 (1992)). Un compuesto 36 se puede convertir en el correspondiente compuesto 37 ( $\text{P} = \text{H}$ , un compuesto 20 de los Esquemas 7 y 9) por tratamiento con un reactivo de organolitio adecuado tales como *n*-butil-litio en un disolvente adecuado tales como tetrahidrofurano, seguido por tratamiento con dióxido de carbono, después con un ácido acuoso para neutralizar la sal de carboxilato intermediaria. Opcionalmente, el nitrógeno de indol de un compuesto 36 se puede proteger usando métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por alquilación con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo para proporcionar el correspondiente derivado de 2-trimetilsililetoximetilo (SEM), seguido por conversión en el correspondiente ácido carboxílico 37 ( $\text{P} = \text{SEM}$ ) como se describió. El ácido carboxílico de un compuesto 37 se puede convertir después en la carboxamida de un compuesto 1, usando los métodos descritos para esta transformación en el Esquema 7. Si la carboxamida así obtenida se deriva a partir de un compuesto 37 donde  $\text{P}$  es un grupo protector, la desprotección usando métodos adecuados conocidos en la bibliografía puede proporcionar después un compuesto 1.

Como se muestra en el Esquema 12, un compuesto 38 se puede convertir en un compuesto 39, que es un ejemplo de un compuesto 2 del Esquema 1. Análogamente, un compuesto 40 se puede convertir en un compuesto 41, que es un ejemplo de un compuesto 5 del Esquema 1.

40



En el Esquema 12, Y representa un grupo adecuado tales como Br, Cl o trifluorometansulfoniloxi; (RO)<sub>2</sub>B representa un ácido borónico o éster de ácido borónico; y XH representa un grupo A de la fórmula (I) unido con el resto de indol de la fórmula (I) por medio de un enlace con un anillo benceno o piridina de A pero donde Q<sub>1</sub> (si está presente) está reemplazado por NHR<sub>7</sub> o C(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>NHR<sub>7</sub> o Q<sub>2</sub> (si está presente) está reemplazado por H; y Q representa un grupo Q<sub>2</sub>, C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con R<sub>6</sub>), C(O)(cicloalquilo C3-6 sustituido con R<sub>6</sub>), diclorotriazinilo o quinazolin-4-ilo sustituido con R<sub>6</sub>. La conversión de un compuesto 38 en un compuesto 39 y la conversión de un compuesto 40 a un compuesto 41, se puede llevar a cabo usando los mismos métodos descritos para las transformaciones análogas de un compuesto 6 en un compuesto 7 en el Esquema 2. Además, la conversión de un compuesto 38 en un compuesto 40 y la conversión de un compuesto 39 en un compuesto 41, se puede llevar a cabo usando los métodos descritos para la transformación de un compuesto 1 en un compuesto 4 en el Esquema 1.

Otros ejemplos de los compuestos 2 y 5 del Esquema 1 y de los compuestos 11 y 12 del Esquema 4, se conocen en la bibliografía o se pueden preparar usando métodos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, la patente U. S. No. 8,084,620 describe la preparación de una cantidad de tales compuestos útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

Ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden exhibir una rotación impedida alrededor del enlace que une el grupo A con el anillo indol. En algunos casos, la rotación impedida puede ser tal que dos isómeros alrededor de este enlace, conocida como atropisómeros, se puede aislar como compuestos separados los cuales son estables a la interconversión en condiciones comunes de almacenamiento y manipulación. En estos casos, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar en forma racémica o escalémica y los dos atropisómeros se pueden separar usando métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por cromatografía en una fase estacionaria quiral.

Del mismo modo, un compuesto 6 de los Esquemas 2 y 4 también puede exhibir una rotación impedida alrededor del enlace que une el grupo XH con el anillo indol y se puede aislar como compuestos separados los cuales son estables que son estables a interconversión en condiciones comunes de almacenamiento y manipulación. En estos casos, el compuesto 6 se puede preparar en forma racémica o escalémica como se muestra en el Esquema 4 y los dos atropisómeros de 6 se pueden separar usando los métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por cromatografía en una fase estacionaria quiral. Un atropisómero enantiomérico separado se puede convertir después en un enantiómero simple de un compuesto 7, que representa ciertos compuestos de la fórmula (I), como se muestra en el Esquema 2.

En algunos casos, cuando la conversión de un compuesto intermedio en otro compuesto intermedio o un compuesto de la fórmula (I) requiere más de una reacción sintética, se puede cambiar el orden de las etapas individuales. Un ejemplo se muestra en el Esquema 12. La conversión de un compuesto 38 en un compuesto 41 se puede realizar por (1) conversión de la amina del compuesto 38 en la amina sustituida de un compuesto 39, seguido por (2) conversión del grupo Y del compuesto 39 en el ácido borónico o éster de ácido borónico del compuesto 41. Alternativamente, la misma conversión de un compuesto 38 en un compuesto 41 se puede realizar por (1) conversión del grupo Y del compuesto 38 en el ácido borónico o éster de ácido borónico de un compuesto 40, seguido por (2) conversión de la amina del compuesto 40 en la amina sustituida del compuesto 41. Tales casos serán reconocidos por un experto en la materia de las síntesis orgánicas.

#### 45 Ejemplos

Los compuestos de la presente invención y los intermedios usados en la preparación de los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando procedimientos mostrados en los siguientes Ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usadas en estos Ejemplos y los compuestos reales preparados en estos Ejemplos no pretenden ser limitativos, sino que pretenden demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y reactivos usados en estos Ejemplos, si no se preparan por medio de un procedimiento descrito en el presente documento, son asequibles en el comercio o se informan en la bibliografía química o se pueden preparar usando procedimientos descritos en la bibliografía química. La invención también se define en los siguientes Ejemplos. Se ha de entender que los Ejemplos se dan sólo de

modo ilustrativo. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos establecidos a continuación, sino más bien definidos por las reivindicaciones anexas.

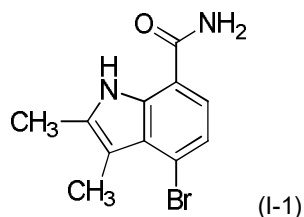
En los ejemplos dados, la frase "secado y concentrado" se refiere en general a la remoción de la mayor cantidad de agua residual de una solución en un disolvente orgánico usando sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio, seguido por filtración y remoción del disolvente del filtrado (en general, a presión reducida y a una temperatura apropiada para preparar la estabilidad del material). La cromatografía en columna se realizó en general usando la técnica de cromatografía flash (Still, W. et al., *J. Org. Chem.*, 43:2923 (1978)) o con cartuchos de gel de sílice preempaquetados usando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o mezcla de disolventes indicados. La cromatografía líquida preparativa de alta presión (HPLC) se realizó usando una columna en fase inversa (aguas SunFire C<sub>18</sub>, Waters XBridge C<sub>18</sub>, PHENOMENEX® Axia C<sub>18</sub>, YMC S5 ODS, o similares) de un tamaño adecuado a la cantidad de material separado, en general eluyendo con un gradiente de mayor concentración de metanol o acetonitrilo en agua, que también contiene el 0,05 % o el 0,1 % ácido trifluoroacético o 10 mM de acetato de amonio, a una tasa de elución apropiada para el tamaño de la columna y la separación por lograr. La cromatografía líquida supercrítica (SFC), una forma de HPLC en fase normal usando una fase móvil que contiene fluido de CO<sub>2</sub> super- o subcrítico y modificadores orgánicos polares tales como alcoholes, se usó para separar los compuestos quirales (White, C. et al., *J. Chromatography A*, 1074:175 (2005)). La separación quiral SFC de enantiómeros o diastereómeros se realizó usando las condiciones descritas para los casos individuales. Los datos de espectros de masa se obtuvieron por cromatografía líquida-espectrometría de masa usando ionización por electronebulización. Los nombres químicos se determinaron usando CHEMDRAW® Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

	AcCN	acetonitrilo
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
25	BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
	DCM	diclorometano
	DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
30	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDC	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
	h	hora(s)
35	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
40	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris-(dibencilidenacetona)dipaladio
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio
	TFA	ácido trifluoroacético
45	THF	tetrahidrofurano
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	g	gramo(s)
	ml	mililitro(s)
	μl	microlitro(s)
50	mmol	milimol(es)

Intermedio 1

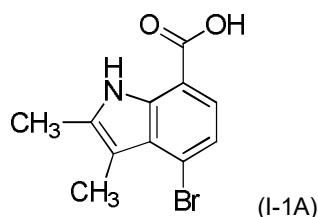
4-Bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:

55



Intermedio 1A: ácido 4-Bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico:





Una suspensión de clorhidrato de ácido 4-bromo-2-hidrazinilbenzoico [preparada de acuerdo con la patente U. S. N.º 8,084,620, intermedio 46-1, Etapa 1] (5,87 g, 21,9 mmol) en ácido acético (73 ml) a 75 °C se trató con 2-butanona (9,8 ml, 110 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 110 °C. Después de 18 h, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo oscuro. El residuo se suspendió en EtOAc y el material insoluble se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los filtrados se concentraron y el residuo se suspendió otra vez en EtOAc. El sólido adicional se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los dos sólidos se combinaron para proporcionar ácido 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico en forma de un sólido de color pardo (4,63 g, 79 % de rendimiento). CLEM (M+H)<sup>+</sup> *m/z* 268, 270. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,29-12,97 (m, 1H) 10,87 (s a, 1H) 7,48 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,20 (d, *J*=8,1 Hz, 2H) 2,40 (s, 3H) 2,36 (s, 3H).

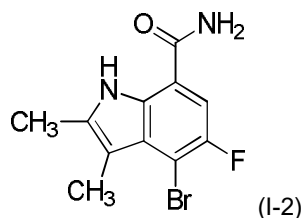
Intermedio 1:

Una mezcla de ácido 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico (4,63 g, 17,3 mmol), EDC (4,97 g, 25,9 mmol) y HOBT (3,44 g, 22,5 mmol) en THF (276 ml) y DCM (69 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se trató con hidróxido de amonio acuoso al 28 % (5,38 ml, 138 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró y el residuo se dividió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo otra vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (3,34 g, 72 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 267, 269 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,92 (s, 1H) 8,01 (s a, 1H) 7,48-7,31 (m, 2H) 7,14 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 2,39 (d, *J*=0,4 Hz, 3H) 2,34 (s, 3H).

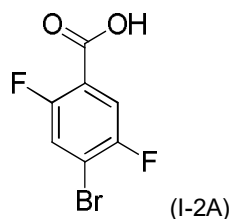
Intermedio 2

25

4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida:

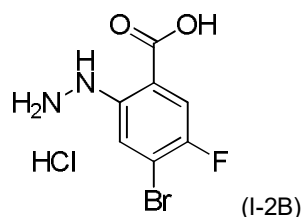


30 Intermedio 2A: ácido 4-Bromo-2,5-difluorobenzoico:



Una solución de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (640 mg, 2,35 mmol) en éter dietílico seco (10 ml) enfriado en un baño de hielo seco-acetona se trató gota a gota con *n*-butil-litio 2,5 M en hexanos (1,04 ml, 2,59 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, después se trató con un trozo de hielo seco. El baño enfriamiento se removió después de 5 min y la mezcla se agitó durante otros 30 min mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl acuoso 1 M, se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico en forma de un sólido blanco (297 mg, 53 % de rendimiento).

Intermedio 2B: clorhidrato de ácido 4-Bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico

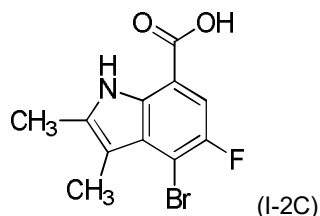


Una mezcla de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (2,50 g, 10,6 mmol) e hidrazina (3,81 ml, 121 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinone (2 ml) se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se vertió en HCl acuoso 6 M vigorosamente agitado (400 ml) que se enfrió en un baño de NaCl-hielo. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con HCl acuoso 6 M (200 ml) y se secó al vacío para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico en forma de un sólido de color amarillo (1,88 g, 71 % de pureza, 44 % de rendimiento), usado sin ulterior purificación.

10 Síntesis alternativa de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico:

Una suspensión de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (10,0 g, 42,7 mmol) en una mezcla de HCl acuoso al 37 % (42,7 ml) y agua (14,3 ml), enfriada con un baño de NaCl-hielo, se trató gota a gota con una solución de nitrito de sodio (3,24 g, 47,0 mmol) en agua (15,7 ml). Cuando la adición estaba completa, la mezcla se agitó durante 30 min más. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) dihidratado (28,9 g, 128 mmol) en HCl acuoso al 37 % (27,5 ml). El baño enfriamiento se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La suspensión espesa se filtró y el precipitado recolectado se lavó bien con agua y se secó durante la noche a presión reducida. El sólido recolectado se trituró con MeOH con sonicación y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con MeOH y se secó. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con DCM. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó y los 2 lotes de precipitado se combinaron para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico en forma de un sólido blanco (5,37 g, 44 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  249, 251 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

25 Intermedio 2C: ácido 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico:



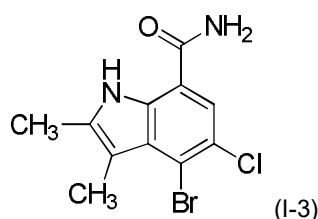
Una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico (1,00 g, 3,50 mmol) en ácido acético (11,7 ml) se trató con 2-butanona (1,26 ml, 14,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 75 °C durante 30 min, formando una solución marrón, después también se calentó a 110 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró y el residuo se suspendió en EtOAc. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los filtrados se concentraron y el residuo se suspendió en EtOAc, formando un precipitado adicional que se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los dos precipitados recolectados se combinaron para proporcionar ácido 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico en forma de un sólido de color pardo (0,515 g, 51 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  286, 288 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,84-12,75 (m, 1H) 10,96 (s, 1H) 7,45 (d, *J*=9,7 Hz, 1H) 2,40 (s, 3H) 2,37 (s, 3H).

Intermedio 2:

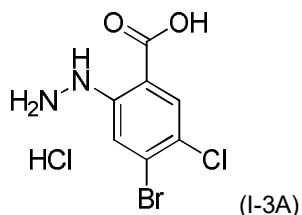
40 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermedio 1, el ácido 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en 75 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  285, 287 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H) 8,08 (s a, 1H) 7,62-7,44 (m, 2H) 2,39 (s, 3H) 2,35 (s, 3H).

45 Intermedio 3

4-Bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:



Intermedio 3A: clorhidrato de ácido 4-Bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico:

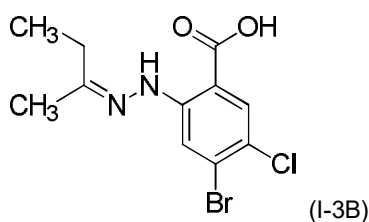


5

De acuerdo con el procedimiento alternativo usado para la preparación de sal de HCl de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico [intermedio 2B], el ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico se convirtió en clorhidrato de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico en 39 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  265, 267, 269 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (a, 1H) 7,86 (s, 1H) 7,58 (s, 1H).

10

Intermedio 3B: ácido 4-Bromo-2-(2-(butan-2-iliden)hidrazinil)-5-clorobenzoico:



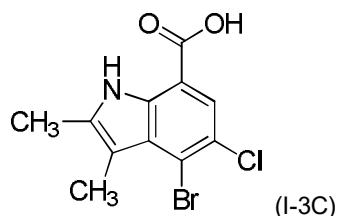
15

Una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico (1,50 g, 4,97 mmol) en ácido acético (16,6 ml) se trató a temperatura ambiente con 2-butanona (1,34 ml, 14,9 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite hasta 75 °C durante 30 min, después se calentó a 110 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire para proporcionar ácido 4-bromo-2-(2-(butan-2-iliden)hidrazinil)-5-clorobenzoico en forma de un sólido de color amarillo (0,574 g, 36 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  319, 321, 323 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,59 (s a, 1H) 10,66 (s, 1H) 7,89 (s, 1H) 7,82 (s, 1H) 2,33 (c,  $J=7,5$  Hz, 2H) 1,89 (s, 3H) 1,09 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H).

20

Intermedio 3C: ácido 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico:

25



Una mezcla de ácido 4-bromo-2-(2-(butan-2-iliden)hidrazinil)-5-clorobenzoico (0,574 g, 1,80 mmol) y TFA (1,11 ml, 14,4 mmol) en tolueno (4,6 ml) se calentó a 90 °C. Después de 21 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire para proporcionar ácido 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico en forma de un sólido de color oscuro (0,373 g, 69 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  302, 304, 306 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,40 (s a, 1H), 11,06 (s, 1H) 7,67 (s, 1H) 2,40 (s, 3H) 2,37 (s, 3H).

30

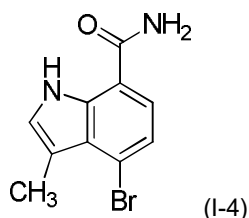
35 Intermedio 3:

Siguiendo el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermedio 1, el ácido 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida en 82 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  301, 303, 305 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (s, 1H) 8,13 (s a,

1H) 7,76 (s, 1H) 7,51 (s a, 1H) 2,40 (s, 3H) 2,36 (s, 3H).

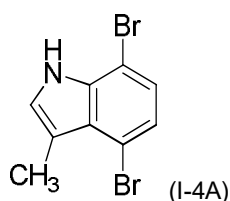
Intermedio 4

5 4-Bromo-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida:



Intermedio 4A: 4,7-Dibromo-3-metil-1*H*-indol:

10

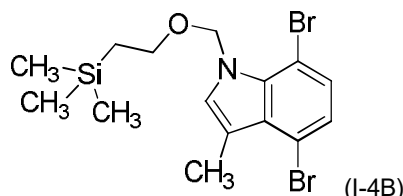


Una solución de 1,4-dibromo-2-nitrobenceno (4,60 g, 16,4 mmol) en THF (66 ml) enfriada a -78 °C se trató durante 10 min con bromuro de (E)-prop-1-enilmagnesio 0,5 m en THF (98,2 ml, 49,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h, después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (100 ml), después con agua y HCl acuoso 1 M (hasta pH aproximadamente 1-2), después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-25 %), para proporcionar 4,7-dibromo-3-metil-1*H*-indol (1,75 g, 37 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (1 H, s a), 7,16 (2 H, s), 7,09 (1 H, s), 2,57 (3 H, d, J=1,1 Hz).

15

20

Intermedio 4B: 4,7-Dibromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol:



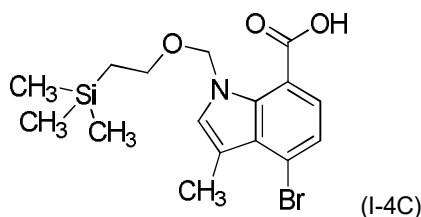
25

Una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,254 g, 6,36 mmol) en THF (18,4 ml), enfriado a 0 °C, se trató en porciones con una solución de 4,7-dibromo-3-metil-1*H*-indol (1,75 g, 6,06 mmol) en THF (1,8 ml), después con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (1,19 ml, 6,06 mmol). La mezcla se volvió una solución amarilla clara que se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla después se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-5 %), para proporcionar 4,7-dibromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol en forma de un aceite amarillo claro (2,4 g, 95 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 417, 419, 421 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,16 (m, 1H) 7,14-7,09 (m, 1H), 6,99 (d, J=0,9 Hz, 1H) 5,79 (s, 2H) 3,50 (dd, J=8,6, 7,7 Hz, 2H) 2,53 (d, J=0,9 Hz, 3H) 0,92-0,86 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

30

35

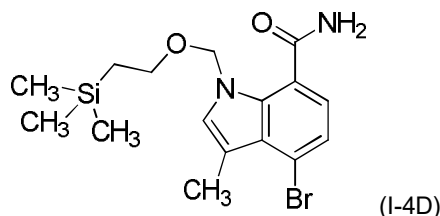
Intermedio 4C: ácido 4-Bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico:



40 Una solución de 4,7-dibromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol (2,30 g, 5,49 mmol) en THF (27,4 ml) a -

78 °C se trató con 2,5 m de *n*-butil-litio en hexanos (2,33 ml, 5,82 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, después se burbujeó con dióxido de carbono durante 15 min. La mezcla después se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 4 h y se trató con agua. El pH se ajustó a 2-3 con HCl acuoso 1 M y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar ácido 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico en bruto en forma de un aceite marrón (2,0 g, 95 % de rendimiento), usado sin ulterior purificación.

Intermedio 4D: 4-Bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida:



10

Siguiendo el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermedio 1, el ácido 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida con un 36 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  405, 407 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,91 (s, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,37 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H) 7,26 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H) 7,11 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H) 5,57 (s, 2H) 3,25 (dd,  $J=8,7, 7,6$  Hz, 2H) 2,47 (d,  $J=0,9$  Hz, 3H) 0,77-0,71 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).

15

Intermedio 4:

Una solución de 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,72 g, 1,88 mmol), fluoruro de tetra-*n*-butilamonio 1,0 m en THF (5,63 ml, 5,63 mmol) y etilendiamina (0,761 ml, 11,3 mmol) en DMF (9,4 ml) se calentó a 45 °C durante 4 días. Se añadió más fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (2 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 5 días, se añadió más etilendiamina (4,0 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con agua y HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 30-60 %), para proporcionar 4-bromo-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (0,35 g, 74 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  253, 255 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,24 (s a, 1H) 7,32-7,29 (m, 3H) 7,22-7,18 (m, 1H) 7,15 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H) 2,60 (d,  $J=1,1$  Hz, 3H).

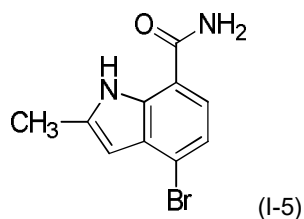
20

25

30

Intermedio 5

4-Bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida:



35

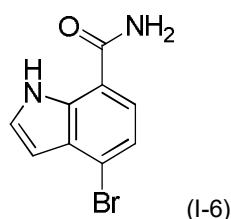
4-Bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida se preparó de acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermedio 4 pero sustituyendo el cloruro de (*E*)-prop-1-en-ilmagnesio por cloruro de prop-1-en-2-ilmagnesio. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,18 (s a, 1H) 8,04 (s a, 1H) 7,49 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H) 7,40 (s a, 1H) 7,20 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,16 (dd,  $J=2,2, 0,9$  Hz, 1H) 2,44 (d,  $J=0,4$  Hz, 3H).

40

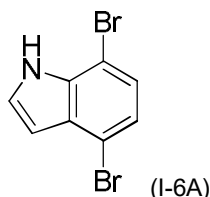
Intermedio 6

4-Bromo-1*H*-indol-7-carboxamida:

45



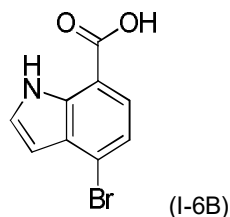
Intermedio 6A: 4,7-Dibromo-1H-indol:



5

10 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 4A pero sustituyendo bromuro de (*E*)-prop-1-enilmagnesio por bromuro de vinilmagnesio, 1,4-dibromo-2-nitrobenzono se convirtió en 4,7-dibromo-1H-indol en forma de un aceite marrón en 47 % de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,73 (s a, 1H) 7,54 (t, *J*=2,9 Hz, 1H) 7,30-7,24 (m, 1H) 7,22-7,16 (m, 1H), 6,53 (dd, *J*=3,1, 2,0 Hz, 1H).

Intermedio 6B: ácido 4-Bromo-1H-indol-7-carboxílico:



15

20 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 4C, 4,7-dibromo-1H-indol se convirtió en ácido 4-bromo-1H-indol-7-carboxílico en 82 % de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 238, 240 (M-H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,22 (s a, 1H), 11,41 (s a, 1H) 7,66 (d, *J*=8,1 Hz, 1H) 7,49-7,47 (m, 1H) 7,35 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J*=3,1, 2,2 Hz, 1H).

20

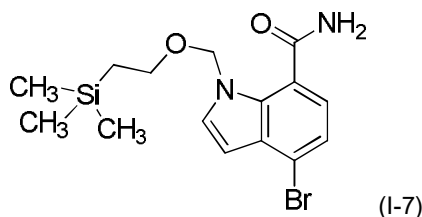
Intermedio 6:

25 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermedio 1, el ácido 4-bromo-1H-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-1H-indol-7-carboxamida en 71 % de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 239, 241 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,44 (s a, 1H) 8,11 (s a, 1H) 7,62 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,49-7,41 (m, 2H) 7,30 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J*=3,1, 2,0 Hz, 1H).

25

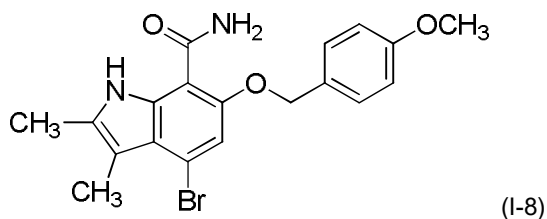
Intermedio 7

30 4-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida:



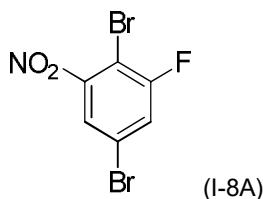
35 Siguiendo los procedimientos usados en las etapas B a D de la preparación del intermedio 4, el 4,7-dibromo-1H-indol (intermedio 6A) se convirtió en 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-indol-7-carboxamida en forma de un sólido. Espectro de masa *m/z* 369, 371 (M+H)<sup>+</sup>, 391, 393 (M+Na)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s, 1H) 7,64 (d, *J*=3,3 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,33 (d, *J*=7,7 Hz, 1H) 7,20 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*=3,3 Hz, 1H) 5,68 (s, 2H) 3,30 (s, 2H) 3,29-3,24 (m, 2H) 0,82-0,69 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).

## Intermedio 8

4-Bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:

5

Intermedio 8A: 2,5-Dibromo-1-fluoro-3-nitrobenzene:

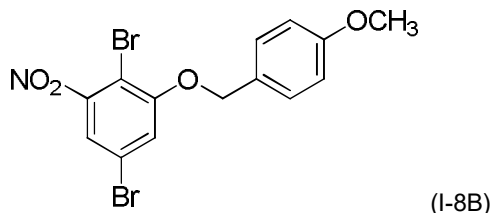


10

Una mezcla de bromuro de cobre (II) (0,713 g, 3,19 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (0,556 ml, 4,68 mmol) en acetonitrilo (5,67 ml) se calentó a 60 °C durante 10 min, después se trató gota a gota con una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina (0,500 g, 2,13 mmol) en acetonitrilo (8,51 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (5 %), para proporcionar 2,5-dibromo-1-fluoro-3-nitrobenzene en forma de un sólido de color blanquecino (0,534 g, 84 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (t, *J*=2,0 Hz, 1H) 8,15 (dd, *J*=8,4, 2,2 Hz, 1H).

15

20 Intermedio 8B: 2,5-Dibromo-1-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrobenzene:

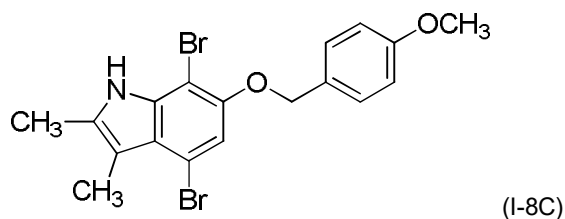


25

Una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,637 g, 15,9 mmol) en THF (76 ml) se trató con (4-metoxifenil)metanol (1,89 g, 13,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con 2,5-dibromo-1-fluoro-3-nitrobenzene (3,40 g, 11,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron agua y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó en EtOAc-hexanos para proporcionar un sólido de color amarillo (0,879 g). El filtrado de la recolección del sólido se concentró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente gradual de 5-20 %) para proporcionar, después de cristalización en EtOAc-hexanos, sólido de color amarillo adicional (0,536 g). El filtrado se combinó con material impuro adicional recuperado del efluente de cromatografía en columna y la cristalización se repitió 3 veces, dado sólidos amarillos adicionales. Todos los sólidos se combinaron para proporcionar 2,5-dibromo-1-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrobenzene (2,28 g, 48 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1H) 7,74 (d, *J*=2,2 Hz, 1H) 7,42 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, *J*=8,8 Hz, 2H) 5,26 (s, 2H) 3,78 (s, 3H).

30

35

Intermedio 8C: 4,7-Dibromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol:

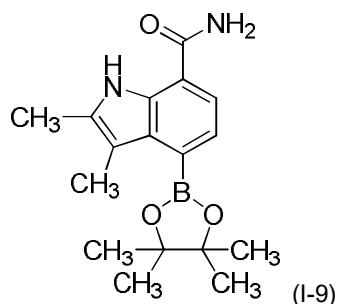
5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 4A, pero sustituyendo el bromuro de (*E*)-prop-1-enilmagnesio por bromuro de (*E*)-but-2-en-2-ilmagnesio, el 2,5-dibromo-1-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrobenzoceno se convirtió en 4,7-dibromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol en 44 % de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 438, 440, 442 (M-H)<sup>+</sup>.

Intermedio 8:

10 Siguiendo los procedimientos usados para convertir el intermedio 4B en el intermedio 4D, el 4,7-dibromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol se convirtió en 4-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 403, 405 (M-H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,92 (s, 1H) 7,71 (s a, 1H) 7,59 (s a, 1H) 7,45 (d, *J*=8,6 Hz, 2H) 7,14 (s, 1H), 6,97 (d, *J*=8,6 Hz, 2H) 5,22 (s, 2H) 3,77 (s, 3H) 2,35 (s, 3H) 2,30 (s, 3H).

15 Intermedio 9

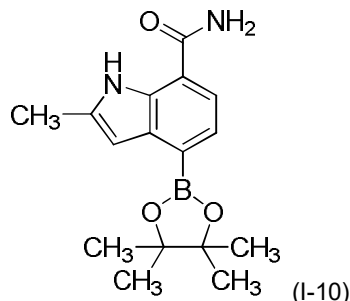
2,3-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida:



20 Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 1] (0,79 g, 2,96 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,751 g, 2,96 mmol), acetato de potasio (0,581 g, 5,91 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (0,121 g, 0,148 mmol) en 1,4-dioxano (9,9 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 2-3 min, después se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró por  
25 CELITE® y los sólidos se lavaron con una mezcla de THF y EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-40 %), para proporcionar 2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido vítreo amarillo (0,798 g, 69 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 315 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,01 (s a, 1H) 7,48 (d, *J*=7,5 Hz, 1H) 7,27 (d, *J*=7,7 Hz, 1H) 5,88 (s a, 2H) 2,43 (s, 3H) 2,39 (d, *J*=0,4 Hz, 3H) 1,44 (s, 12H).

Intermedio 10

35 2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida:

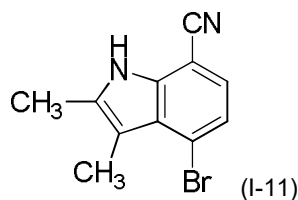


40 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 9, 4-bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 5] se convirtió en 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida con el 68 % de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 301 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,82 (s a, 1H) 8,03 (s a, 1H) 7,53 (d, *J*=7,7 Hz, 1H) 7,37 (s a, 1H) 7,33 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J*=2,2, 0,9 Hz, 1H) 2,44 (d, *J*=0,7 Hz, 3H) 1,33 (s, 12H).

45 Intermedio 11

4-Bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo:



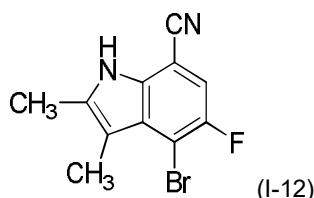


5 Una suspensión de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 1] (5,65 g, 21,2 mmol) en THF (151 ml) se trató lentamente con oxicloruro de fósforo (13,8 ml, 148 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 h, después se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó secuencialmente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y otra vez con agua y se secó al aire. El filtrado orgánico se concentró y el residuo se suspendió en agua. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó secuencialmente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y otra vez con agua y se secó al aire. Los dos

10 precipitados juntos proporcionan 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (4,68 g, 89 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 249, 251 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,89 (s, 1H) 7,35 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,26 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 2,39 (s, 3H) 2,34 (s, 3H).

## Intermedio 12

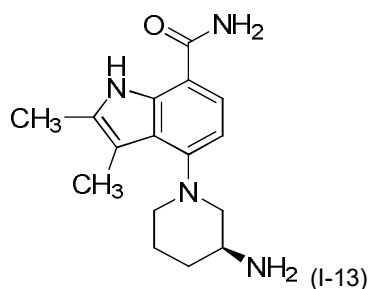
15

4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo:

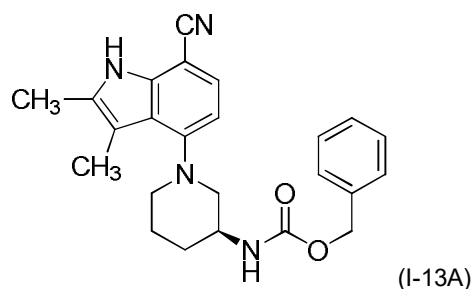
20 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 11, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 2] se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo con el 56 % de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 267, 269 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 13

25

(S)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:

30 Intermedio 13A: (1-(7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il) carbamato de (S)-Bencilo:



35 Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] (2,50 g, 10,0 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (2,47 g, 10,5 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,312 g, 0,502 mmol),

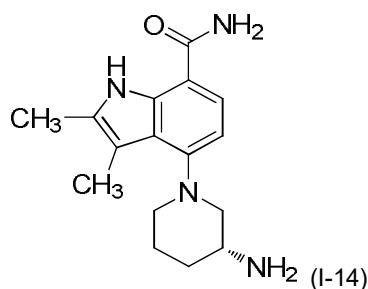
tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,460 g, 0,502 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,58 g, 14,1 mmol) en 1,4-dioxano (143 ml) se burbujeó con nitrógeno, después se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con THF, se filtró por CELITE® y los sólidos se lavaron con THF. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 15-30 %), para proporcionar (1-(7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,13 g, 53 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  403 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,43 (s, 1H) 7,40-7,26 (m, 7H), 6,62 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H) 5,08-4,94 (m, 2H) 3,79-3,65 (m, 1H) 3,41 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H) 3,20 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H) 2,60 (t,  $J=10,7$  Hz, 1H) 2,43-2,16 (m, 7H) 1,92 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H) 1,86-1,78 (m, 1H) 1,71 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H) 1,40-1,26 (m, 1H).

Intermedio 13:

Una suspensión de (1-(7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo (1,69 g, 3,44 mmol) en 80 % de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso (11,3 ml, 172 mmol) se calentó a 60 °C. Después de 2,5 h la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, después se vertió en hielo. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 9-10 con KOH acuoso concentrado. La mezcla resultante se extrajo con 3:1 cloroformo-isopropanol. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar (*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido de color pardo (1,66 g, 50 % de pureza, 99 % de rendimiento) que se usó sin ulterior purificación. Espectro de masa  $m/z$  287 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Intermedio 14

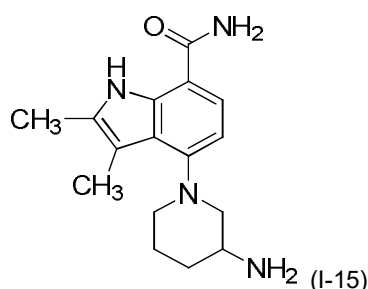
(*R*)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:



Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13 pero sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-bencilo, 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] se convirtió en (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  287 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Intermedio 15

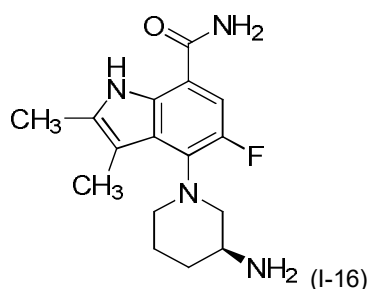
(*RS*)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:



Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13 pero sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*RS*)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] se convirtió en (*RS*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  287 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Intermedio 16

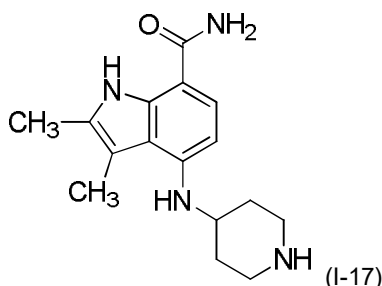
(*S*)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:



5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermedio 12] se convirtió en (*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  305 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Intermedio 17

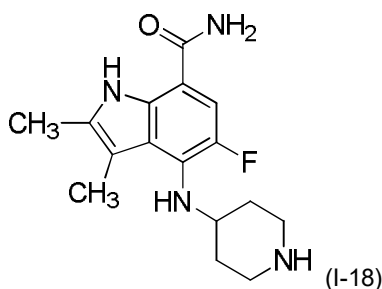
10 2,3-Dimetil-4-(piperidin-4-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida:



15 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13 pero sustituyendo el piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] se convirtió en 2,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  287 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H) 7,40 (d, *J*=8,1 Hz, 1H) 7,21-6,95 (m, 2H), 6,08 (d, *J*=8,4 Hz, 1H) 4,87 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 3,89-3,76 (m, 1H) 3,46 (s, 1H) 3,00-2,85 (m, 2H) 2,67-2,54 (m, 2H) 2,37 (s, 3H) 2,26 (s, 3H) 1,94 (d, *J*=9,5 Hz, 2H) 1,36 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

20 Intermedio 18

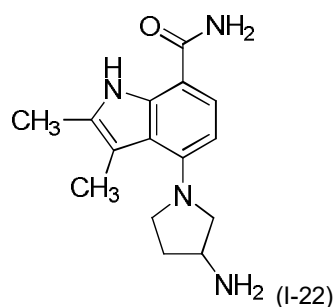
5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida:



25 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13 pero sustituyendo el piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermedio 12] se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  305 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

30 Intermedio 22

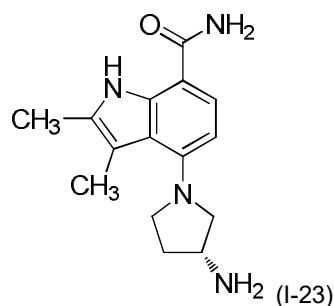
(*RS*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:



5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13 pero sustituyendo el piperidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo por pirrolidin-3-ilcarbamato de (RS)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] se convirtió en (RS)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  273 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,60 (s, 1H) 7,73 (dd,  $J=8,7$ , 5,6 Hz, 1H) 7,44 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,96 (s a, 3H), 6,44 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H) 3,56-3,46 (m, 1H) 3,26-3,08 (m, 3H) 2,82 (dd,  $J=9,5$ , 5,3 Hz, 1H) 2,33 (s, 3H) 2,30 (s, 3H) 2,19-2,11 (m, 1H) 1,61-1,50 (m, 1H).

10 Intermedio 23

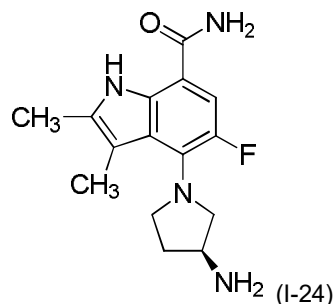
(R)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida:



15 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13 pero sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo por pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] se convirtió en (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  273 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Intermedio 24

(S)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida:

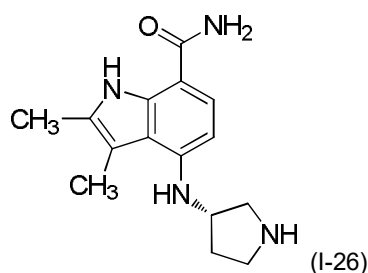


25 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13 pero sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo por pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo [intermedio 12] se convirtió en (S)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  291 (M+H)<sup>+</sup>.

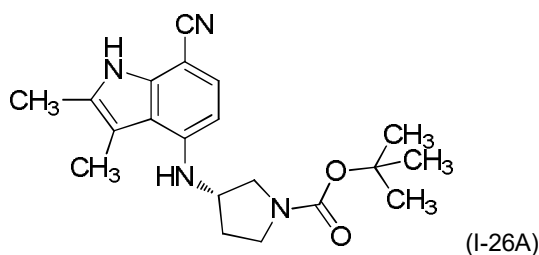
30

Intermedio 26 (Referencia)

(S)-2,3-Dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida:



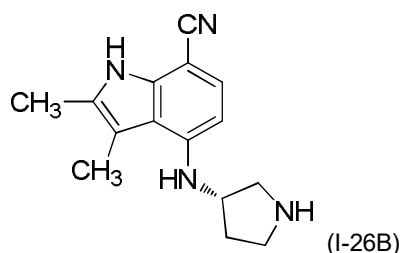
Intermedio 26A: 3-((7-ciano-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo:



5

Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] (0,400 g, 1,61 mmol), 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,336 g, 1,80 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. Se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,050 g, 0,080 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,074 g, 0,080 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,732 g, 2,25 mmol) y la mezcla se selló bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C. Después de 19 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 3-((7-ciano-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,47 g, 79 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 355 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (s, 1H) 7,24 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,23 (d, *J*=8,4 Hz, 1H) 5,36 (s a, 1H) 4,25-4,08 (m, 1H) 3,69-3,57 (m, 1H) 3,48-3,37 (m, 1H) 3,38-3,31 (m, 1H) 3,27-3,16 (m, 1H) 2,34 (s, 3H) 2,24 (s, 3H) 2,22-2,13 (m, 1H) 1,97-1,86 (m, 1H) 1,49-1,31 (m, 9H).

20 Intermedio 26B: (S)-2,3-Dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carbonitrilo sal de TFA:



25 Una mezcla de 3-((7-ciano-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,470 g, 1,33 mmol) y DCM (5 ml) se enfrió hasta 0 °C, se trató con TFA (5 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar (S)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carbonitrilo en bruto, sal de TFA, usado sin ulterior purificación. Espectro de masa *m/z* 255 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,23 (s, 1H) 8,93-8,72 (m, 1H) 7,27 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,21 (d, *J*=8,6 Hz, 1H) 5,48 (s a, 1H) 4,27 (s a, 1H) 3,54-3,44 (m, 1H) 3,42-3,33 (m, 1H) 3,31-3,17 (m, 2H) 2,38 (s, 3H) 2,36-2,28 (m, 1H) 2,26 (s, 3H) 2,09-2,00 (m, 1H).

30

Intermedio 26:

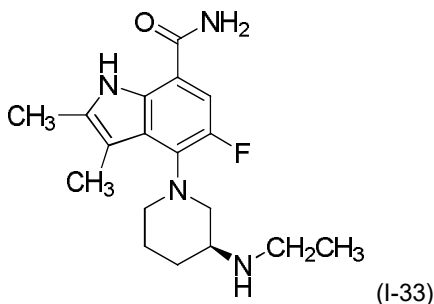
35 Una mezcla de (S)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carbonitrilo, sal de TFA (488 mg, 1,33 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso al 80 % (3 ml) se calentó a 60 °C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, después se añadió lentamente a NaOH acuoso 10 M a 0 °C. El sobrenadante acuoso se removió del sólido de color pardo pegajoso resultante por decantación. Se añadió agua al el sólido y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar (S)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-7-carboxamida en forma de un sólido anaranjado (270 mg, 75 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 273 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H) 7,59 (s a, 1H) 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,85 (s a, 1H), 6,05 (d, *J*=8,4 Hz, 1H) 5,07 (d, *J*=6,8 Hz, 1H) 3,99-3,89 (m, 1H) 3,30 (s a, 1H) 3,04 (dd, *J*=11,1, 6,1 Hz, 1H) 2,98-2,88 (m, 1H) 2,82-2,67 (m, 2H) 2,36 (s, 3H) 2,26 (s, 3H) 2,10 (td, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1H)

40

1,68-1,53 (m, 1H).

Intermedio 33

5 (S)-4-(3-(Etilamino)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida:

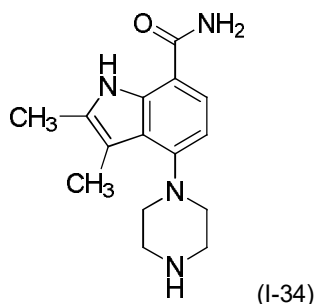


10 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 26 pero sustituyendo 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo por etil(piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo [intermedio 12] se convirtió en (S)-4-(3-(etilamino)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida.

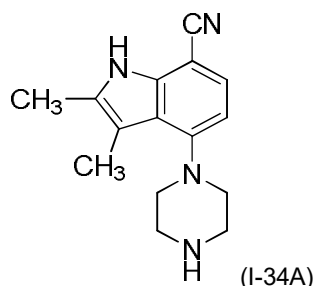
Intermedio 34

15

2,3-Dimetil-4-(piperazin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida:



20 Intermedio 34A: 2,3-Dimetil-4-(piperazin-1-il)-1H-indol-7-carbonitrilo:



25 Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] (100 mg, 0,401 mmol), piperazina (69,2 mg, 0,803 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (18,4 mg, 0,020 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (12,5 mg, 0,020 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (183 mg, 0,562 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en un recipiente de reacción sellado se sometió a tres ciclos de evaluación-relleno con nitrógeno. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el precipitado recolectado se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con 30 MeOH-DCM (gradiente de 0-30 %), para proporcionar 2,3-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1H-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo claro (56 mg, 55 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 255 (M+H)<sup>+</sup>.

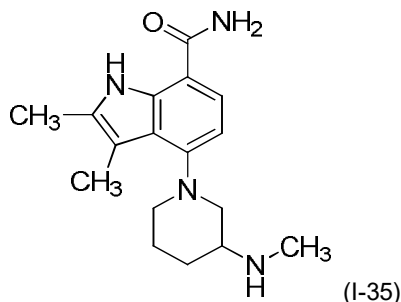
Intermedio 34:

35 Una mezcla de 2,3-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1H-indol-7-carbonitrilo (56 mg, 0,220 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso al 80 % (2 ml) se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo y el pH de la mezcla resultante se ajustó a aproximadamente 10 con KOH sólido. La mezcla después se extrajo 3 veces con una mezcla de 3:1 DCM-

isopropanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 2,3-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 58 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  273 (M+H)<sup>+</sup>.

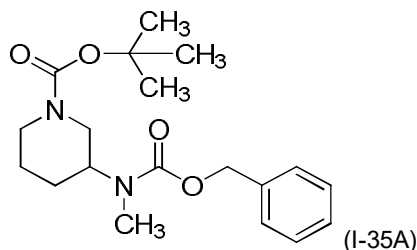
## 5 Intermedio 35

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida:



10

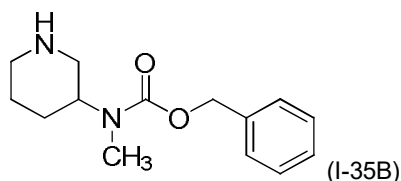
Intermedio 35A: 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo:



15 Una solución de 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo (1,60 g, 7,47 mmol) y DIEA (1,57 ml, 8,96 mmol) en DCM (29,9 ml) se enfrió hasta 0 °C y lentamente se trató con cloroformiato de bencilo (1,08 ml, 7,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro (2,56 g, 98 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  371 (M+Na)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,29 (m, 5H) 5,16 (s, 2H) 4,21-3,81 (m, 3H) 2,87 (s, 3H) 2,76 (t, *J*=10,9 Hz, 1H) 2,56 (t, *J*=11,9 Hz, 1H) 1,85 (d, *J*=12,3 Hz, 1H) 1,78-1,70 (m, 1H) 1,66-1,60 (m, 1H) 1,45 (s a, 10H).

20

Intermedio 35B: metil(piperidin-3-il)carbamato de (*RS*)-Bencilo:



25

Una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo (2,56 g, 7,34 mmol) en DCM (14,7 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con TFA (2,80 ml, 36,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró. El residuo se dividió en NaOH acuoso 1 M y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar metil(piperidin-3-il)carbamato de (*RS*)-bencilo en forma de un aceite amarillo claro (1,71 g, 94 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  249 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Intermedio 35:

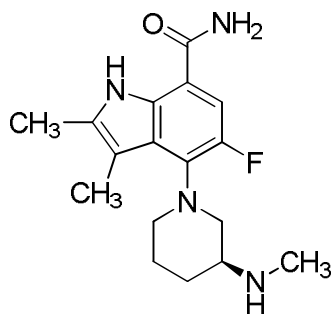
35

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13 pero sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo por metil(piperidin-3-il)carbamato de (*RS*)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermedio 11] se convirtió en (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  301 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,60 (s, 1H) 7,81 (s a, 1H) 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H) 7,10 (s a, 1H), 6,53 (d, *J*=8,4 Hz, 1H) 2,70 (s a, 1H) 2,59 (s a, 1H) 2,37-2,29 (m, 10H) 1,97 (d, *J*=10,4 Hz, 1H) 1,89 (s, 3H) 1,81-1,65 (m, 2H) 1,13 (s a, 1H).

40

## Intermedio 36

(S)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (I-36):



5

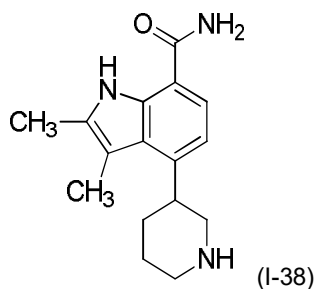
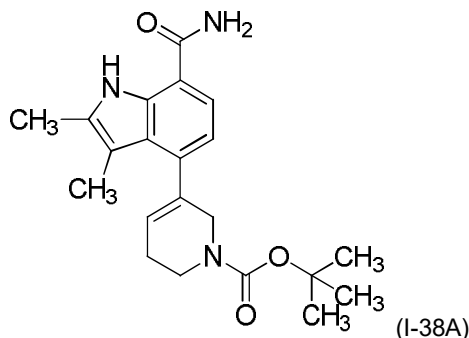
Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13 pero sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo por metil(piperidin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo [intermedio 12] se convirtió en (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  319 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## Intermedio 38

(RS)-2,3-Dimetil-4-(piperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA:

15

Intermedio 38A: 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:

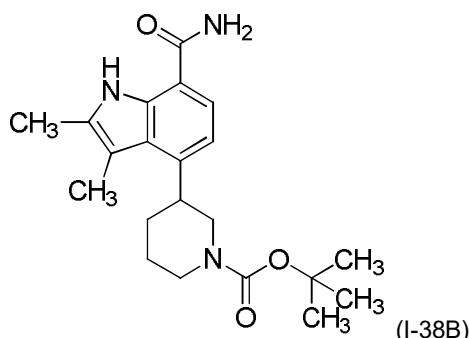
20

Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida [intermedio 1] (175 mg, 0,655 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (203 mg, 0,655 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min y se trató con aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (32,1 mg, 0,039 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (640 mg, 1,97 mmol). La mezcla se selló bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 90 °C. Después de 15 h la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (174 mg, 69 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  370 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,69 (s, 1H) 7,91 (s a, 1H) 7,50 (d, J=7,7 Hz, 1H) 7,23 (s a, 1H), 6,75 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,62 (s a, 1H) 3,62-3,56 (m, 2H) 2,40-2,29 (m, 5H) 2,13 (s, 3H) 1,97-1,87 (m, 2H) 1,55-1,31 (m, 9H).

30

35 Intermedio 38B: (RS)-3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:





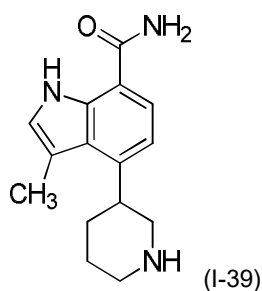
5 Una mezcla de 3-(7-carbamoyl-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (94 mg, 0,254 mmol), DMF (1 ml) y MeOH (5 ml) se trató con paladio sobre carbón (94 mg) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 20 h, se añadió paladio sobre carbón adicional (94 mg) y la agitación bajo una atmósfera de hidrógeno se continuó durante un total de 3 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron secuencialmente con salmuera y LiCl acuoso al 10 %, se secó y se concentró para proporcionar 3-(7-carbamoyl-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (72,5 mg, 73 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  372 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,66 (s, 1H) 7,91 (s a, 1H) 7,51 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,22 (s a, 1H), 6,87 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 4,15-4,06 (m, 1H) 3,50-3,38 (m, 1H) 2,93-2,73 (m, 2H) 2,60 (s, 6H) 1,96-1,88 (m, 1H) 1,86-1,67 (m, 2H) 1,61-1,47 (m, 1H) 1,40 (s, 9H) 1,28-1,21 (m, 1H).

15 Intermedio 38:

20 Una solución de 3-(7-carbamoyl-2,3-dimetil-1H-indol-4-il) piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*tert*-butilo (74 mg, 0,179 mmol) en DCM (2 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró para proporcionar (*RS*)-2,3-dimetil-4-(piperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA en forma de un sólido de color amarillo (76 mg, rendimiento cuantitativo). Espectro de masa  $m/z$  272 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,72 (s, 1H) 7,93 (s a, 1H) 7,54 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,27 (s a, 1H), 6,89 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 3,86-3,75 (m, 1H) 3,35 (d, *J*=11,9 Hz, 2H) 3,27-3,13 (m, 1H) 3,03-2,84 (m, 1H) 2,41-2,32 (m, 6H) 1,93 (d, *J*=11,9 Hz, 1H) 1,88-1,70 (m, 2H) 1,30-1,22 (m, 1H) 0,95 (d, *J*=7,0 Hz, 1H).

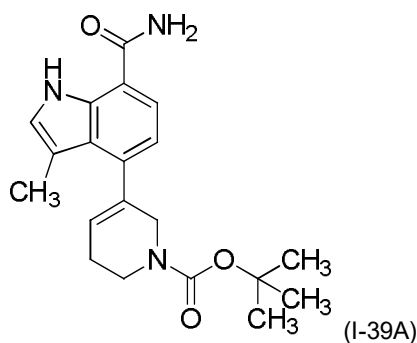
25 Intermedio 39

(*RS*)-3-Metil-4-(piperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida:



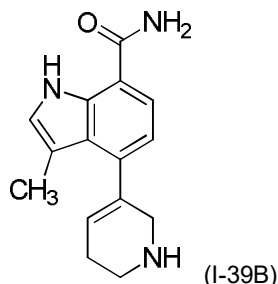
30

Intermedio 39A: 3-(7-carbamoyl-3-metil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:



5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 38A, 4-bromo-3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 4] se convirtió en 3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en 53 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  356 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,42-7,27 (m, 1H) 7,16-7,03 (m, 1H), 6,97-6,73 (m, 2H) 3,75-3,59 (m, 2H) 2,43 (s, 2H) 2,30 (s, 3H) 2,02 (s, 2H) 1,54-1,37 (m, 9H).

Intermedio 39B: 3-Metil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida:



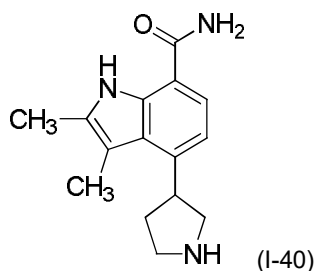
10 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 38 a partir del intermedio 38B, seguido por neutralización de la sal de TFA resultante, 3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo se convirtió en 3-metil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en 93 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  256 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Intermedio 39:

20 Una solución de 3-metil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (20 mg, 0,078 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con paladio sobre carbón (8,3 mg) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para proporcionar (*RS*)-3-metil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido blanco (20 mg, 99 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  258 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Intermedio 40

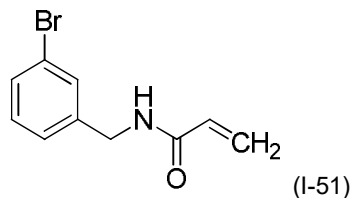
(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida:



30 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 38 pero sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 1] se convirtió en (*RS*)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  258 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,76 (s, 1H) 8,92 (s, 1H) 7,96 (s, 1H) 7,58 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,29 (s, 1H), 6,99 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 4,35-4,17 (m, 1H) 3,69-3,57 (m, 1H) 3,48-3,39 (m, 1H) 3,38-3,30 (m, 1H) 3,27-3,17 (m, 1H) 2,37 (s, 6H) 2,36-2,29 (m, 1H) 2,15-2,03 (m, 1H).

Intermedio 51

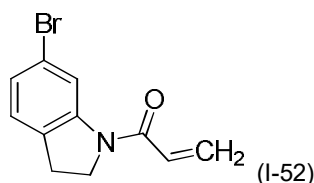
40 *N*-(3-Bromobencil)acrilamida:



Una solución de (3-bromofenil)metanamina (0,500 g, 2,69 mmol) en DCM (13,4 ml) a 0 °C se trató con DIEA (0,939 ml, 5,37 mmol), después se trató gota a gota con cloruro de acrilóilo (0,240 ml, 2,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 30-45 %), para proporcionar *N*-(3-bromobencil)acrilamida en forma de un sólido blanco (0,476 g, 74 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  240, 242 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47-7,40 (m, 2H), 6,35 (dd,  $J=16,9, 1,3$  Hz, 1H), 6,17-6,09 (m, 1H) 5,84 (s a, 1H) 5,71 (dd,  $J=10,2, 1,4$  Hz, 1H) 4,52 (d,  $J=5,9$  Hz, 2H).

10 Intermedio 52

1-(6-Bromoindolin-1-il)prop-2-en-1-ona:



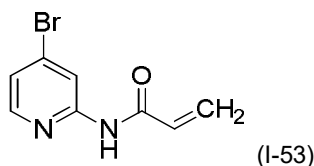
15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 51, la 6-bromoindolina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la publicación PCT N.º WO 2010/093949, Ejemplo 82, Etapa 1] se convirtió en 1-(6-bromoindolin-1-il)prop-2-en-1-ona en 94 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  252, 254 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (s a, 1H) 7,21-7,19 (m, 2H), 6,79-6,66 (m, 1H), 6,31 (dd,  $J=16,7, 2,2$  Hz, 1H) 5,84 (dd,  $J=10,3, 2,2$  Hz, 1H) 4,23 (t,  $J=8,6$  Hz, 2H) 3,12 (t,  $J=8,5$  Hz, 2H).

20

Intermedio 53

*N*-(4-Bromopiridin-2-il)acrilamida:

25



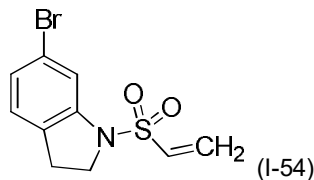
30 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 51, 4-bromo-2-aminopiridina se convirtió en *N*-(4-bromopiridin-2-il)acrilamida en 50 % de rendimiento después de purificación por HPLC preparativa en fase inversa. Espectro de masa  $m/z$  227, 229 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Intermedio 54

6-Bromo-1-(vinilsulfonil)indolina:

35



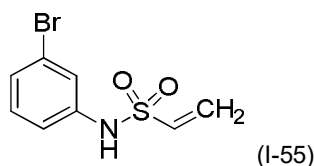
40 Una solución de 6-bromoindolina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la publicación PCT No. WO 2010/093949, Ejemplo 82, Etapa 1] (0,290 g, 0,732 mmol) en DCM (3,7 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con DIEA (0,205 ml, 1,17 mmol), después se trató gota a gota con cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,092 ml, 0,879 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-20 %), para proporcionar 6-bromo-1-(vinilsulfonil)indolina en forma de un sólido blanco (0,148 g, 70 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  288, 290 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H) 7,25-7,17 (m, 2H), 6,94 (dd,  $J=16,3, 9,9$  Hz, 1H), 6,32-6,18 (m, 2H) 3,94 (t,  $J=8,5$  Hz, 2H) 3,06 (t,  $J=8,5$  Hz, 2H).

45

Intermedio 55

*N*-(3-Bromofenil)etensulfonamida:

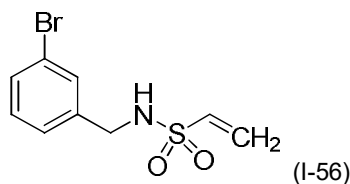
50



5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 54, la 3-bromoanilina se convirtió en *N*-(3-bromofenil)etensulfonamida en 17 % de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,29 (m, 2H) 7,20 (t, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,13-7,09 (m, 1H), 6,57 (dd, *J*=16,4, 9,8 Hz, 1H), 6,37-6,31 (m, 2H), 6,02 (d, *J*=9,9 Hz, 1H).

Intermedio 56

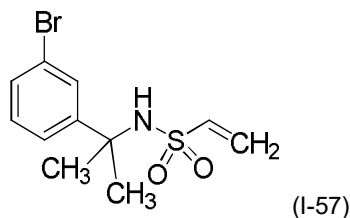
10 *N*-(3-Bromobencil)etensulfonamida:



15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 54, (3-bromofenil) metanamina se convirtió en *N*-(3-bromobencil)etensulfonamida en 41 % de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 298, 300 (M+Na)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,43 (m, 2H) 7,29-7,21 (m, 2H), 6,51 (dd, *J*=16,5, 9,9 Hz, 1H), 6,28 (d, *J*=16,5 Hz, 1H) 5,96 (d, *J*=9,9 Hz, 1H) 4,64 (s a, 1H) 4,20 (d, *J*=6,2 Hz, 2H).

Intermedio 57

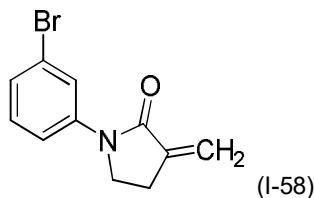
20 *N*-(2-(3-Bromofenil)propan-2-il)etensulfonamida:



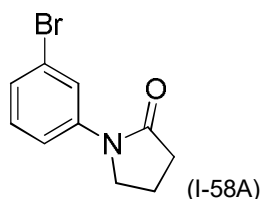
25 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 54, la 2-(3-bromofenil)propan-2-amina se convirtió en *N*-(2-(3-bromofenil)propan-2-il)etensulfonamida en 74 % de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 326, 328 (M+Na)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (t, *J*=1,9 Hz, 1H) 7,42 (dddd, *J*=7,9, 4,9, 1,9, 1,0 Hz, 2H) 7,26-7,21 (m, 1H), 6,37 (dd, *J*=16,5, 9,7 Hz, 1H), 6,04 (d, *J*=16,5 Hz, 1H) 5,72 (d, *J*=9,7 Hz, 1H) 4,64 (s, 1H) 1,73 (s, 6H).

Intermedio 58

30 1-(3-Bromofenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona:

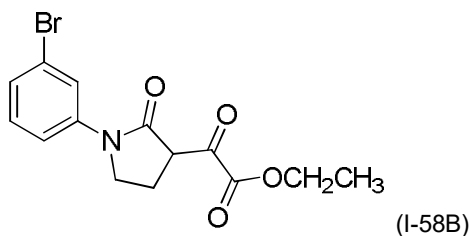


35 Intermedio 58A: 1-(3-Bromofenil)pirrolidin-2-ona:



Una mezcla de dihidrofuran-2(3*H*)-ona (1,51 ml, 19,7 mmol), 3-bromoanilina (1,79 ml, 16,5 mmol) y HCl acuoso concentrado (0,70 ml) se calentó a 160 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se  
 5 añadió más dihidrofuran-2(3*H*)-ona (0,5 ml) y el calentamiento se reanudó a 160 °C. Después de a total de 36 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 40-50 %), para proporcionar 1-(3-bromofenil)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido (4,16 g, rendimiento cuantitativo). Espectro de masa  $m/z$  240, 242 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (t,  $J=2,0$  Hz, 1H) 7,65-7,60 (m, 1H) 7,30-7,27 (m, 1H) 7,26-7,20 (m, 1H) 3,85 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H) 2,63 (t,  $J=8,0$  Hz, 2H) 2,23-2,10 (m, 2H).

Intermedio 58B: 2-(1-(3-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-oxoacetato de etilo:



Una mezcla agitada de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 1,84 g, 46,0 mmol) en THF (43,8 ml) se trató lentamente con una solución de 1-(3-bromofenil)pirrolidin-2-ona (4,15 g, 16,4 mmol) y dietiloxalato (4,45 ml, 32,8 mmol) en THF (21,9 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, después se enfrió hasta temperatura  
 20 ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió gota a gota ácido acético (1,03 ml, 18,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se dividió en EtOAc y agua. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2-3 con HCl acuoso 1 M y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-30 %), para proporcionar un sólido blanco pegajoso. Esto se suspendió en EtOAc y el precipitado se recolectó por  
 25 filtración para proporcionar 2-(1-(3-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-oxoacetato de etilo en forma de un sólido blanco (1,71 g, 31 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  340, 342 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,75 (s, 1H) 8,08-8,05 (m, 1H) 7,67 (dt,  $J=7,0$ , 2,2 Hz, 1H) 7,44-7,39 (m, 2H) 4,27 (c,  $J=7,2$  Hz, 2H) 3,97 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H) 3,07 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H) 1,29 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

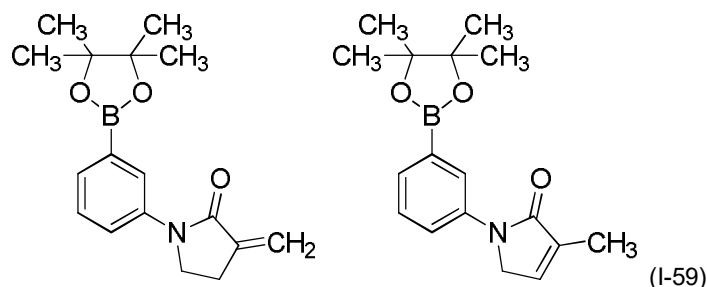
30 Intermedio 58:

Una suspensión de 2-(1-(3-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (1,71 g, 5,03 mmol) y dietilamina (1,57 ml, 15,1 mmol) en agua (10,1 ml) a 0 °C se trató lentamente con formaldehído acuoso al 36,5 % (1,52 ml, 20,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, formando un sólido pegajoso. El sobrenadante  
 35 se removió por decantación y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-30 %), para proporcionar 1-(3-bromofenil)-3-metilpirrolidin-2-ona en forma de un sólido blanco (0,497 g, 39 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  252, 254 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (t,  $J=1,9$  Hz, 1H) 7,76-7,71 (m, 1H) 7,33-7,29 (m, 1H) 7,28-7,23 (m, 1H), 6,19-6,15 (m, 1H) 5,50-5,46 (m, 1H) 3,88-3,81 (m, 2H) 2,92 (tt,  $J=6,9$ , 2,6 Hz, 2H).

40 Intermedio 59

Mezcla de 3-metilen-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) pirrolidin-2-ona y 3-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona:

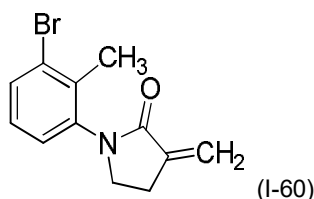
45



Una mezcla de 1-(3-bromofenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona [intermedio 58] (0,22 g, 0,873 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,233 g, 0,916 mmol), acetato de potasio (0,171 g, 1,745 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (0,036 g, 0,044 mmol) en 1,4-dioxano (2,18 ml) se burbujeó con nitrógeno durante aproximadamente 2-3 min, después se calentó a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE®. Los sólidos se lavaron con EtOAc, MeOH y acetona y los filtrados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-30 %), para proporcionar una mezcla de 3-metilen-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona y 3-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona en forma de un sólido incoloro. Espectro de masa *m/z* 300 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 60

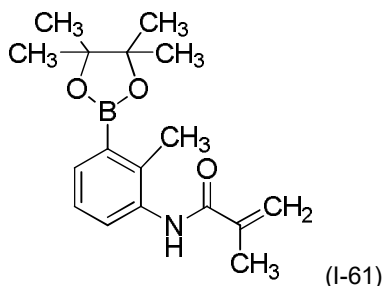
15 1-(3-Bromo-2-metilfenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona:



20 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 58, 3-bromo-2-metilnilina se convirtió en 1-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona. Espectro de masa *m/z* 266, 268 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (dd, *J*=7,6, 1,7 Hz, 1H) 7,19-7,08 (m, 2H), 6,17-6,10 (m, 1H) 5,51-5,43 (m, 1H) 3,76-3,68 (m, 2H) 2,98 (tt, *J*=6,8, 2,6 Hz, 2H) 2,30 (s, 3H).

Intermedio 61

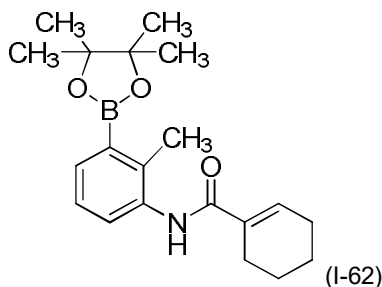
25 *N*-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metacrilamida:



30 Una solución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermedio 50-1] (0,200 g, 0,858 mmol), EDC (0,296 g, 1,54 mmol), HOBt (0,236 g, 1,54 mmol), ácido metacrílico (0,073 ml, 0,867 mmol) y DIEA (0,420 ml, 2,40 mmol) en THF (7,2 ml) y DCM (7,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-30 %), para proporcionar *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metacrilamida en forma de un sólido de color blanquecino (0,164 g, 64 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 302 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 (s, 1H) 7,50 (dd, *J*=7,4, 1,4 Hz, 1H) 7,34-7,29 (m, 1H) 7,20-7,14 (m, 1H) 5,84 (s, 1H) 5,50-5,47 (m, 1H) 2,32 (s, 3H) 1,96 (s, 3H) 1,31 (s, 12H).

40 Intermedio 62

*N*-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohex-1-enecarboxamida:

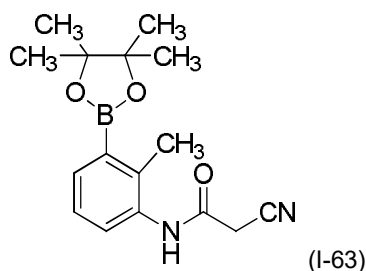


- 5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 61 pero sustituyendo ácido metacrílico por ácido ciclohex-1-encarboxílico, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermedio 50-1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohex-1-enecarboxamida en 55 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  342 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (s, 1H) 7,48 (dd,  $J=7,5$ , 1,3 Hz, 1H) 7,31 (dd,  $J=7,8$ , 1,2 Hz, 1H) 7,15 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H) 2,31 (s, 3H) 2,29-2,23 (m, 2H) 2,18 (dd,  $J=5,9$ , 2,2 Hz, 2H) 1,68-1,54 (m, 4H) 1,30 (s, 12H).
- 10

Intermedio 63

2-Ciano-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida:

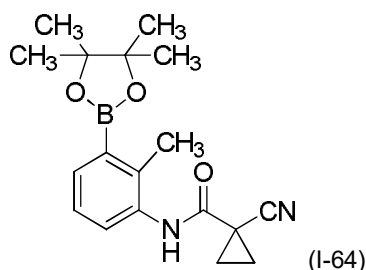
15



- 20 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 61 pero sustituyendo el ácido metacrílico por ácido 2-cianoacético, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermedio 50-1] se convirtió en 2-ciano-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida en 89 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  301 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,68 (s, 1H) 7,52-7,47 (m, 1H) 7,43-7,38 (m, 1H) 7,18 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H) 3,91 (s, 2H) 2,34 (s, 3H) 1,30 (s, 12H).

25 Intermedio 64

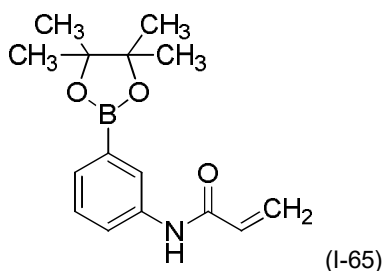
1-Ciano-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropancarboxamida:



- 30 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 61 pero sustituyendo el ácido metacrílico por ácido 1-cianociclopropancarboxílico, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermedio 50-1] se convirtió en 1-ciano-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropancarboxamida en el 60 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  327 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,65 (s, 1H) 7,54 (dd,  $J=7,5$ , 1,3 Hz, 1H) 7,30 (dd,  $J=7,9$ , 1,3 Hz, 1H) 7,22-7,15 (m, 1H) 2,31 (s, 3H) 1,72-1,66 (m, 2H) 1,66-1,60 (m, 2H) 1,31 (s, 12H).
- 35

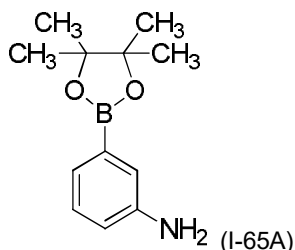
Intermedio 65

*N*-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida:



Intermedio 65A: 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina:

5



Una mezcla de 3-bromoanilina (1,00 g, 5,81 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,55 g, 6,10 mmol) y acetato de potasio (1,14 g, 11,6 mmol) en 1,4-dioxano (14,5 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató con aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (0,114 g, 0,140 mmol) y se burbujeó con nitrógeno durante 5 min más. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2,75 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE®. Los sólidos se lavaron con EtOAc y THF. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-25 %), para proporcionar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en forma de un sólido de color blanquecino (1,27 g, rendimiento cuantitativo). Espectro de masa *m/z* 220 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,13 (m, 3H), 6,82-6,77 (m, 1H) 3,64 (s a, 2H) 1,35 (s, 12H).

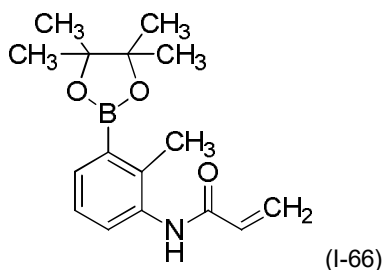
Intermedio 65:

Una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,300 g, 1,37 mmol) y DIEA (0,311 ml, 1,78 mmol) en DCM (9,1 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con cloruro de acrilóilo (0,117 ml, 1,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, después se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 15-40 %), para proporcionar *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (0,292 g, 78 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 270 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 66

*N*-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida:

30



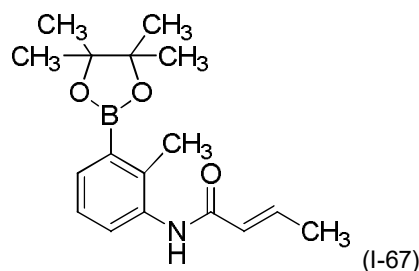
Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 65, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermedio 50-1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida en 80 % de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 288 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (s a, 1H) 7,64 (d, *J*=5,9 Hz, 1H) 7,23 (t, *J*=7,7 Hz, 1H) 7,07 (s a, 1H), 6,48-6,40 (m, 1H), 6,32 (s a, 1H) 5,78 (d, *J*=9,5 Hz, 1H) 2,49 (s, 3H) 1,36 (s, 12H).

Intermedio 67

40



(*E*)-*N*-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida:

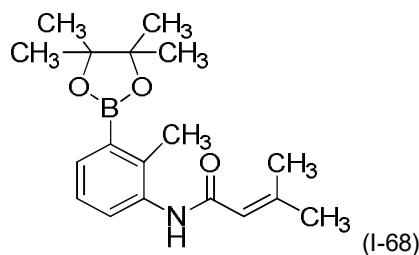


- 5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 65 pero sustituyendo cloruro de acrilóilo por cloruro de (*E*)-but-2-enoílo, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermedio 50-1] se convirtió en (*E*)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida en 85 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  302 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,28 (s, 1H) 7,46 (d,  $J=7,5$  Hz, 2H) 7,15 (t,  $J=7,7$  Hz, 1H), 6,83-6,66 (m, 1H), 6,21 (d,  $J=14,7$  Hz, 1H) 2,34 (s, 3H)
- 10 1,86 (dd,  $J=6,9, 1,2$  Hz, 3H) 1,30 (s, 12H).

Intermedio 68

3-Metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida:

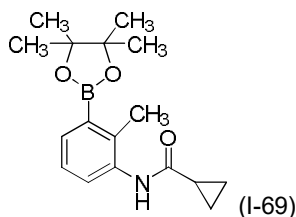
15



- 20 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 65 pero sustituyendo el cloruro de acrilóilo por cloruro de 3-metilbut-2-enoílo, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermedio 50-1] se convirtió en 3-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida en 85 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  316 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (s, 1H) 7,44 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H) 7,14 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H) 5,95 (s a, 1H) 2,33 (s, 3H) 2,12 (d,  $J=1,1$  Hz, 3H) 1,86 (s, 3H) 1,30 (s, 12H).

25 Intermedio 69

*N*-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) ciclopropancarboxamida:

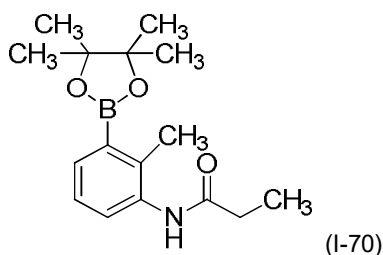


30

- 35 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 65 pero sustituyendo el cloruro de acrilóilo por cloruro de ciclopropancarbonilo, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermedio 50-1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropancarboxamida en 71 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  302 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,50 (s a, 1H) 7,43 (dd,  $J=10,0, 7,8$  Hz, 2H) 7,13 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H) 2,35 (s, 3H) 1,87 (d,  $J=6,6$  Hz, 1H) 1,30 (s, 12H) 0,79-0,74 (m, 4H).

Intermedio 70

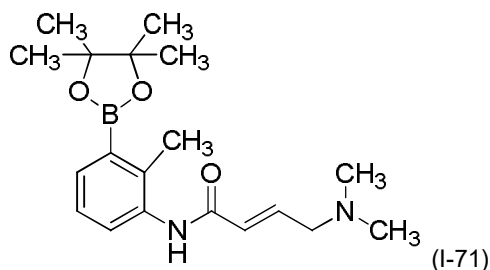
40 *N*-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propionamida:



5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 65 pero sustituyendo cloruro de acrilóilo por anhídrido propiónico, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermedio 50-1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propionamida en 88 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  290 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H) 7,52-7,34 (m, 2H) 7,14 (t, *J*=7,6 Hz, 1H) 2,37-2,30 (m, 5H) 1,30 (s, 12H) 1,10 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).

10 Intermedio 71

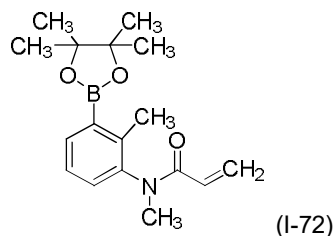
(*E*)-4-(Dimetilamino)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida:



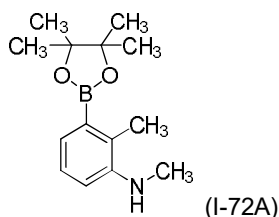
15 Una mezcla de clorhidrato de ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (0,300 g, 1,81 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (7 μl, 0,091 mmol) en THF (22,6 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,153 ml, 1,81 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, después se calentó a 50 °C durante 30 min. La solución se enfrió a 0 °C, se trató secuencialmente con DIEA (0,633 ml, 3,62 mmol) y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la patente U.S No. 20 8,084,620, intermedio 50-1] (0,380 g, 1,63 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla se dividió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc que contiene mayores cantidades de 2 M NH<sub>3</sub> en MeOH (secuencialmente 0 %, 5 % y 10 %), para proporcionar (*E*)-4-(dimetilamino)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) but-2-enamida en forma de un jarabe marrón (88 mg, 14 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  345 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,37 (s, 1H) 7,53-7,42 (m, 2H) 7,15 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,70 (dt, *J*=15,4, 5,9 Hz, 1H), 6,35 (d, *J*=15,2 Hz, 1H) 3,05 (d, *J*=5,3 Hz, 2H) 2,34 (s, 3H) 2,17 (s, 6H) 1,30 (s, 12H).

30 Intermedio 72

*N*-Metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida:



35 Intermedio 72A: *N*,2-Dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina:



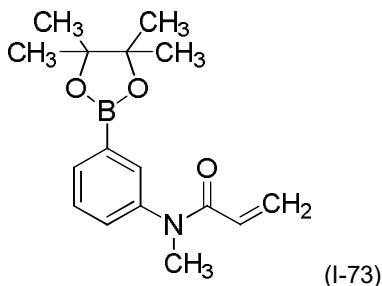
Una mezcla de 3-bromo-*N*,2-dimetilanilina (1,90 g, 9,50 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,53 g, 9,97 mmol) y acetato de potasio (1,86 g, 19,0 mmol) en 1,4-dioxano (23,7 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató con aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (0,194 g, 0,237 mmol) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante otros 5 min, después se calentó a reflujo. Después de 2,75 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró por CELITE® y los sólidos se lavaron con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-15 %), para proporcionar *N*,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en forma de un sólido ceroso blanquecino (2,26 g, 96 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 249 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,12 (m, 2H), 6,72 (dd, *J*=6,5, 2,8 Hz, 1H) 3,63 (s a, 1H) 2,90 (s, 3H) 2,36 (s, 3H) 1,35 (s, 12H).

Intermedio 72:

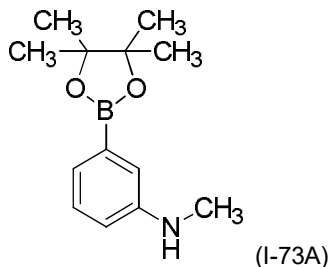
15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 51, *N*,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se convirtió en *N*-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida en forma de un sólido blanco en 98 % de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 302 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (dd, *J*=7,3, 1,3 Hz, 1H) 7,25-7,16 (m, 2H), 6,37 (dd, *J*=16,8, 2,1 Hz, 1H) 5,90 (dd, *J*=16,9, 10,3 Hz, 1H) 5,47 (dd, *J*=10,3, 2,2 Hz, 1H) 3,25 (s, 3H) 2,38 (s, 3H) 1,37 (s, 12H).

Intermedio 73

25 *N*-Metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida:



Intermedio 73A: *N*-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina:



30 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 72A, 3-bromo-*N*-metilanilina se convirtió en *N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en rendimiento cuantitativo. Espectro de masa *m/z* 234 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,15 (m, 2H) 7,07 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,73 (ddd, *J*=7,7, 2,6, 1,3 Hz, 1H) 4,02-3,43 (a, 1H) 2,87 (s, 3H) 1,35 (s, 12H).

Intermedio 73:

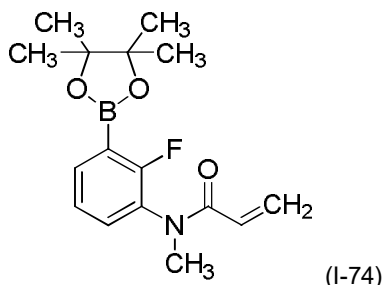
40 Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 72, *N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se convirtió en *N*-metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida en 88 % de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 288 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d, *J*=7,3 Hz, 1H) 7,62

(d,  $J=1,5$  Hz, 1H) 7,42 (t,  $J=7,7$  Hz, 1H) 7,26-7,23 (m, 1H), 6,37 (dd,  $J=16,7, 2,0$  Hz, 1H), 6,06 (dd,  $J=16,7, 10,6$  Hz, 1H) 5,51 (dd,  $J=10,3, 2,0$  Hz, 1H) 3,36 (s, 3H) 1,36 (s, 12H).

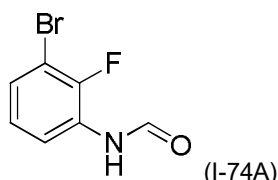
Intermedio 74

5

*N*-(2-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-metilacrilamida:



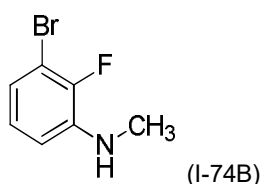
10 Intermedio 74A: 2-*N*-(3-Bromo-2-metilfenil)formamida:



15 Una solución de 3-bromo-2-fluoroanilina (1,00 g, 5,26 mmol) en ácido fórmico (1,99 ml, 52,6 mmol) se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar *N*-(3-bromo-2-fluorofenil)formamida en forma de un sólido beige (1,02 g, 89 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  218, 220 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (s, 1H) 8,40-8,17 (m, 1H) 7,53-7,41 (m, 1H) 7,31 (ddd,  $J=8,0, 6,6, 1,4$  Hz, 1H) 7,05 (td,  $J=8,2, 1,4$  Hz, 1H).

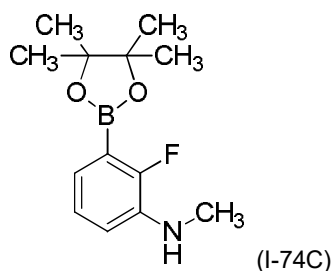
20

Intermedio 74B: 3-Bromo-2-fluoro-*N*-metilanilina:



25 Una solución de *N*-(3-bromo-2-fluorofenil)formamida (1,00 g, 4,59 mmol) en THF (15 ml) se enfrió hasta 0 °C, se trató gota a gota con complejo de borano-sulfuro de metilo (6,88 ml, 13,8 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con MeOH, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se trató lentamente con HCl acuoso 1 M. La mezcla se calentó hasta 70 °C durante 1 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con NaOH acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 3-bromo-2-fluoro-*N*-metilanilina en forma de un aceite incoloro (0,800 g, 85 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  204, 206 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92-6,86 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H) 4,03 (s a, 1H) 2,88 (d,  $J=4,6$  Hz, 3H).

35 Intermedio 74C: 2-Fluoro-*N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina:



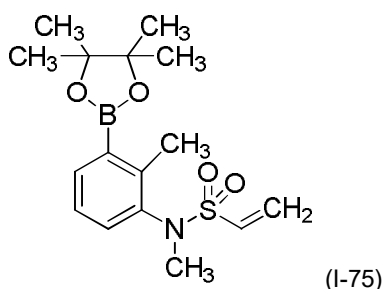
Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 72A, 3-bromo-2-fluoro-*N*-metilanilina se convirtió en 2-fluoro-*N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en 71 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  252 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H) 4,07-3,85 (m, 1H) 2,86 (s, 3H) 1,38-1,32 (m, 12H).

Intermedio 74:

Siguiendo el procedimiento usado en la preparación del intermedio 72, 2-fluoro-*N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se convirtió en *N*-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-metilacrilamida en 56 % de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (s, 1H) 7,33-7,27 (m, 1H) 7,22-7,06 (m, 1H), 6,37 (d,  $J=16,7$  Hz, 1H), 6,16-5,87 (m, 1H) 5,52 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H) 3,30 (s, 3H) 1,38 (s, 12H).

Intermedio 75

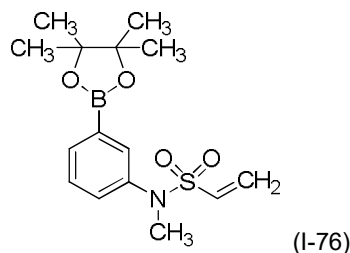
*N*-Metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) etensulfonamida:



Una solución de *N*,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [intermedio 72A] (0,500 g, 2,02 mmol) en DCM (10,1 ml), se enfrió hasta 0 °C, se trató con DIEA (0,530 ml, 3,03 mmol), después se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,254 ml, 2,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-20 %), para proporcionar *N*-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida en forma de un sólido ceroso blanco (0,432 g, 63 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  338 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (dd,  $J=7,3, 1,3$  Hz, 1H) 7,27-7,23 (m, 1H) 7,21-7,15 (m, 1H), 6,62 (dd,  $J=16,5, 9,9$  Hz, 1H), 6,23 (d,  $J=16,7$  Hz, 1H), 6,02 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H) 3,15 (s, 3H) 2,61 (s, 3H) 1,35 (s, 12H).

Intermedio 76

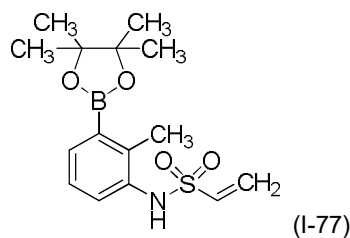
*N*-Metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida:



Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 75, *N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [intermedio 73A] se convirtió en *N*-metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida en 61 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  324 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,62-7,54 (m, 2H) 7,51-7,37 (m, 2H), 6,86 (dd,  $J=16,4, 10,0$  Hz, 1H), 6,14 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H), 6,02 (d,  $J=16,5$  Hz, 1H) 3,18 (s, 3H) 1,30 (s, 12H).

Intermedio 77

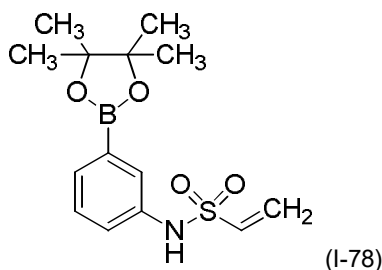
*N*-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida:



5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 75, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la patente U. S. No. 8,084,620, intermedio 46-1, Etapa 1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida en 49 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  324 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,24 (s, 1H) 7,52-7,47 (m, 1H) 7,27 (d,  $J=6,6$  Hz, 1H) 7,19-7,13 (m, 1H), 6,83 (dd,  $J=16,5, 9,9$  Hz, 1H) 5,99-5,89 (m, 2H) 2,44 (s, 3H) 1,30 (s, 12H).

10 Intermedio 78

*N*-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida:

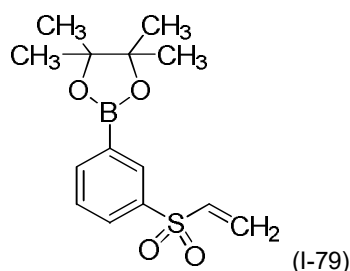


15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 75, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [intermedio 65A] se convirtió en *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida en 40 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  310 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H) 7,47 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H) 7,44-7,40 (m, 1H) 7,40-7,34 (m, 1H), 6,57 (dd,  $J=16,5, 9,9$  Hz, 1H), 6,34-6,26 (m, 2H) 5,97 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H) 1,36 (s, 12H).

20

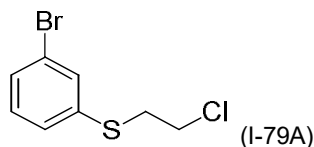
Intermedio 79

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(vinilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano:



25

Intermedio 79A: (3-Bromofenil)(2-cloroetil)sulfano:

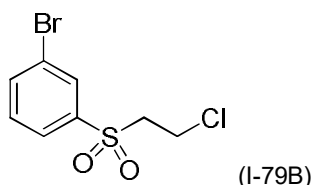


30

Una mezcla de 3-bromobenzenotiol (1,09 ml, 10,6 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (1,76 ml, 21,2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,46 g, 10,6 mmol) en DMF (10,6 ml) se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de 16 h, la mezcla se dividió en agua y éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar (3-bromofenil)(2-cloroetil)sulfano en forma de un aceite incoloro (2,63 g, 99 % de rendimiento), usado sin ulterior purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (t,  $J=1,8$  Hz, 1H) 7,38 (ddd,  $J=8,0, 1,8, 1,0$  Hz, 1H) 7,31 (ddd,  $J=7,8, 1,8, 1,0$  Hz, 1H) 7,22-7,15 (m, 1H) 3,65-3,60 (m, 2H) 3,27-3,22 (m, 2H).

35

Intermedio 79B: 1-Bromo-3-((2-cloroetil)sulfonil)benceno:



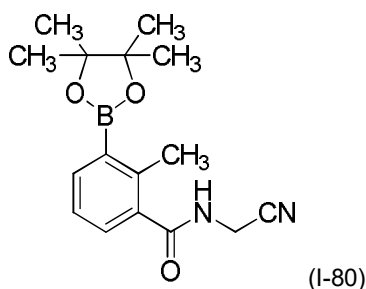
5 Una solución de (3-bromofenil)(2-cloroetil)sulfano (2,63 g, 10,5 mmol) en DCM (10,5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató en porciones con una solución de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (6,01 g, 26,1 mmol) en DCM (40 ml). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM, se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y tiosulfato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-30 %), para proporcionar 1-bromo-3-((2-cloroetil)sulfonil)benceno en forma de un sólido blanco (2,93 g, 99 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 283, 285 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (t, *J*=1,9 Hz, 1H) 7,86 (dddd, *J*=14,5, 7,9, 1,8, 1,1 Hz, 2H) 7,49 (t, *J*=7,9 Hz, 1H) 3,81-3,76 (m, 2H) 3,59-3,52 (m, 2H).

15 Intermedio 79:

20 Una mezcla de 1-bromo-3-((2-cloroetil)sulfonil)benceno (0,500 g, 1,76 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,470 g, 1,85 mmol), acetato de potasio (0,346 g, 3,53 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (0,036 g, 0,044 mmol) en 1,4-dioxano (4,41 ml) se burbujeó con nitrógeno durante aproximadamente 2-3 min, después se calentó a reflujo. Después de 2,5 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE®. Los sólidos se lavaron con EtOAc y los filtrados combinados se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-25 %), para proporcionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(vinilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano en forma de un sólido ceroso amarillo claro (0,196 g, 80 % de pureza, 30 % de rendimiento), usado sin ulterior purificación. Espectro de masa *m/z* 295 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (s, 1H) 8,09-8,02 (m, 1H) 8,01-7,95 (m, 1H) 7,60-7,51 (m, 1H), 6,73-6,63 (m, 1H), 6,48 (d, *J*=16,5 Hz, 1H), 6,04 (d, *J*=9,7 Hz, 1H) 1,36 (s, 12H).

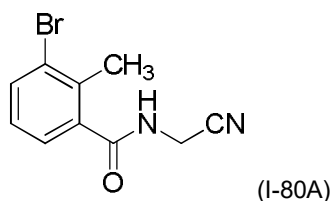
Intermedio 80

30 *N*-(Cianometil)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida:



Intermedio 80A: 3-Bromo-*N*-(cianometil)-2-metilbenzamida:

35



40 Una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (0,500 g, 2,33 mmol), EDC (0,669 g, 3,49 mmol), HOBT (0,534 g, 3,49 mmol) y DIEA (1,22 ml, 6,98 mmol) en THF (14,5 ml) y DCM (14,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se trató con clorhidrato de 2-aminoacetnitrilo (0,237 g, 2,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se dividió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-40 %) para proporcionar 3-bromo-*N*-(cianometil)-2-metilbenzamida en forma de un sólido blanco (0,554 g, 94 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 253, 255 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (dd, *J*=8,0, 1,0 Hz, 1H) 7,30 (dd, *J*=7,7, 0,9 Hz, 1H) 7,14-7,08 (m, 1H), 6,14 (s, 1H) 4,38 (d, *J*=5,9 Hz, 2H) 2,48

45

(s, 3H).

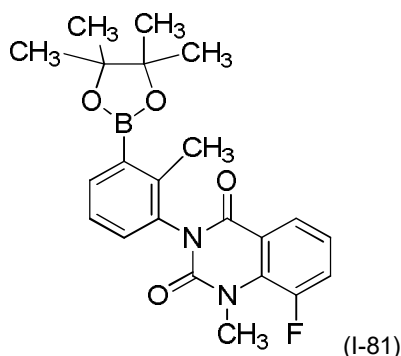
Intermedio 80:

- 5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 65A, 3-bromo-*N*-(cianometil)-2-metilbenzamida se convirtió en *N*-(cianometil)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida en forma de un sólido de color amarillo en 91 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  301 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (t,  $J=5,6$  Hz, 1H) 7,69 (dd,  $J=7,5$ , 1,5 Hz, 1H) 7,37 (dd,  $J=7,6$ , 1,4 Hz, 1H) 7,30-7,18 (m, 1H) 4,28 (d,  $J=5,5$  Hz, 2H) 2,45 (s, 3H) 1,31 (s, 12H).

10

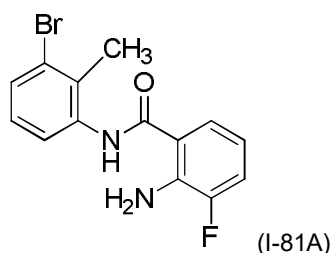
Intermedio 81

8-Fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona:



15

Intermedio 81A: 2-Amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida:



20

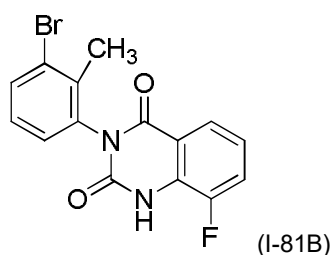
- Una solución de 8-fluoro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (2,00 g, 11,0 mmol) y 3-bromo-2-metilaniлина (4,11 g, 22,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en un recipiente de reacción sellado se calentó a 110 °C durante 4 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo 3 veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se trituroó con éter y el precipitado se recolectó por filtración para dar un sólido gris (2,50 g). El filtrado se concentró y el residuo se trituroó otra vez con éter para dar un sólido gris (230 mg). Los dos sólidos se combinaron para proporcionar 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida en forma de un sólido gris (2,73 g, 78 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  323, 325 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H) 7,65 (s a, 1H) 7,50-7,46 (m, 1H) 7,32 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H) 7,19-7,11 (m, 2H), 6,73-6,64 (m, 1H) 5,69 (s a, 2H) 2,44 (s, 3H).
- 25
- 30

Síntesis alternativa de 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida:

- Una suspensión de 8-fluoro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (3,00 g, 16,6 mmol) en xilenos (50 ml) se trató con 3-bromo-2-metilaniлина (3,08 g, 16,6 mmol) y se calentó hasta reflujo. Después de 6 h la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se diluyó con hexanos y el precipitado se recolectó por filtración, se enjuaga con hexanos y se secó al aire para proporcionar 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida en forma de un sólido blanco (4,50 g, 84 % de rendimiento).
- 35

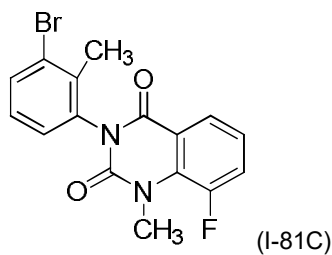
- 40 Intermedio 81B: 3-(3-Bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona:





Una solución de 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida (5,70 g, 17,6 mmol) en THF (100 ml) se trató con bis(triclorometil) carbonato [trifosgeno] (6,28 g, 21,2 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se trató cuidadosamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se agitó a temperatura ambiente hasta que cesara la producción de gas. La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera y se secó y se concentró. El residuo se trituró con éter para proporcionar 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido de color blanquecino (6,00 g, 97 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 349, 351 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (d, *J*=17,6 Hz, 1H) 7,99 (d, *J*=8,1 Hz, 1H) 7,70 (dd, *J*=7,8, 1,2 Hz, 1H) 7,54-7,43 (m, 1H) 7,28-7,21 (m, 2H) 7,21-7,17 (m, 1H) 2,28 (s, 3H).

Intermedio 81C: 3-(3-Bromo-2-metilfenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona:



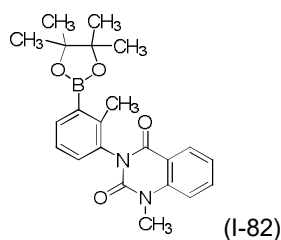
Una solución de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (4,80 g, 13,8 mmol) en DMF (25 ml) se trató con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,4 g, 41,2 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y se trató rápidamente gota a gota con yodometano (4,30 ml, 68,7 mmol) y se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua (200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, después se secó y se concentró para proporcionar 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido vítreo de color castaño (4,80 g, 96 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 363, 365 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 81:

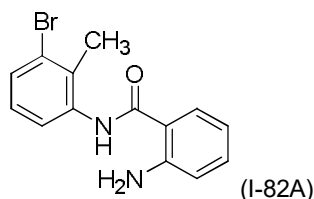
Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (4,80 g, 13,2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,36 g, 17,2 mmol), acetato de potasio (3,89 g, 39,6 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (0,540 g, 0,661 mmol) en 1,4-dioxano (65 ml) se calentó hasta reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de CELITE® y los sólidos se enjuagaron con EtOAc. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-50 %), para proporcionar 8-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido blanco (4,61 g, 85 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 411 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14-8,08 (m, 1H) 7,93 (dd, *J*=7,5, 1,3 Hz, 1H) 7,48 (ddd, *J*=14,0, 8,0, 1,5 Hz, 1H) 7,34 (t, *J*=7,6 Hz, 1H) 7,27-7,20 (m, 2H) 3,88 (d, *J*=7,9 Hz, 3H) 2,36 (s, 3H) 1,36 (s, 12H).

Intermedio 82

1-Metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona:



Intermedio 82A: 2-Amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida:



5

Una solución de ácido 2-aminobenzoico (5,00 g, 36,5 mmol) y cloruro de tionilo (8,68 g, 72,9 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 60 min. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en THF (50 ml), se enfrió en un baño de agua helada y se trató con 3-bromo-2-metilfenilamina (20,35 g, 109 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % (50 ml), se agitó vigorosamente durante 15 min y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil) benzamida en forma de un sólido de color amarillo claro (4,70 g, 42 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 305, 307 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,67 (s a, 1H) 7,54 (dd, *J*=8,3, 1,2 Hz, 1H) 7,48 (dd, *J*=7,9, 0,9 Hz, 1H) 7,36-7,31 (m, 1H) 7,15 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,81-6,73 (m, 2H) 5,59 (s a, 2H) 2,45 (s, 3H).

10

15

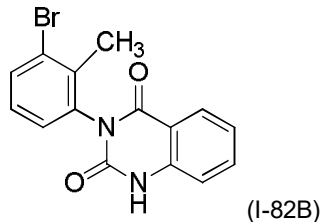
Síntesis alternativa de 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida:

Una suspensión de 1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (5,00 g, 30,7 mmol) y 3-bromo-2-metilfenilamina (5,70 g, 30,7 mmol) en xilenos (50 ml) se calentó a reflujo durante 8 h. El disolvente se removió por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50 %), para dar 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida en forma de un sólido de color blanquecino (2,30 g, 24 % de rendimiento).

20

25

Intermedio 82B: 3-(3-Bromo-2-metilfenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona:



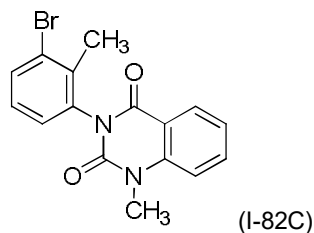
Una solución de 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida (2,00 g, 6,55 mmol) en THF (50 ml) se trató con bis(triclorometil) carbonato [trifosgeno] (2,92 g, 9,83 mmol) y se calentó a reflujo durante 60 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado, después con agua, se secó y se concentró. El residuo se trituró con DCM para dar un sólido blanco que se recolectó por filtración. El residuo de la concentración del filtrado se trituró con DCM para dar sólido blanco adicional que se recolectó por filtración. Los dos sólidos se combinaron para dar 3-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido blanco (2,10 g, 97 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 331, 333 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,07 (dd, *J*=7,92, 1,32 Hz, 1H) 7,65-7,75 (m, 2H) 7,21-7,32 (m, 4H) 2,20 (s, 3H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,38 (s a, 1H) 8,19 (dd, *J*=7,9, 1,1 Hz, 1H) 7,76-7,69 (m, 1H) 7,69-7,60 (m, 1H) 7,35-7,17 (m, 3H) 7,04-6,97 (m, 1H) 2,28 (s, 3H).

30

35

Intermedio 82C: 3-(3-Bromo-2-metilfenil)-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona:

40



Una suspensión de 3-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (23,02 g, 69,5 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34,0 g, 104 mmol) en DMF (70 ml) se enfrió en un baño de agua helada se trató en porciones con yodometano (5,22 ml, 83 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y el

45

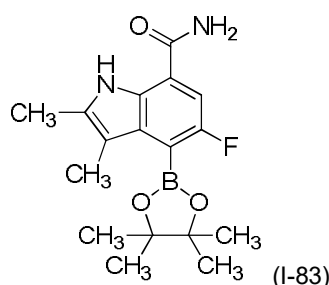
filtrado se concentró. El residuo se dividió en EtOAc y agua, formando un precipitado que se recolectó por filtración. El sólido recolectado se lavó con agua y se secó durante la noche al vacío para dar un sólido blanco. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó 3 veces con LiCl acuoso al 10 %, después se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró para dar sólido adicional. Los dos sólidos se combinaron para dar 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido blanco (15,56 g, 92 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  345, 347 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 82:

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (36,39 g, 105 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (40,2 g, 158 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (4,30 g, 5,27 mmol) y acetato de potasio (31,0 g, 316 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) y DMSO (50 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Se añadió aducto adicional de PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (1,47 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h más. La mezcla enfriada se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se agitó con agua y ambas fases se filtraron por CELITE® para remover un precipitado negro. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columnas de 2,330 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-100 %). El residuo de la concentración del efluente que contiene producto se trituró con EtOAc para dar un sólido que se recolectó por filtración. El filtrado se concentró y se cristalizó en EtOAc para dar sólido adicional. El licor madre de esta cristalización se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (330 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-50 %), para dar sólido adicional. Los tres sólidos se combinaron para dar 1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido blanco (21,2 g, 51 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (d, *J*=7,9 Hz, 1H) 7,64 (ddd, *J*=8,5, 7,3, 1,5 Hz, 1H) 7,59 (dd, *J*=7,4, 1,4 Hz, 1H) 7,33-7,27 (m, 1H) 7,24-7,17 (m, 1H) 7,12 (d, *J*=8,1 Hz, 2H) 3,55 (s, 3H) 1,59 (s, 3H) 1,39 (s, 12H).

Intermedio 83

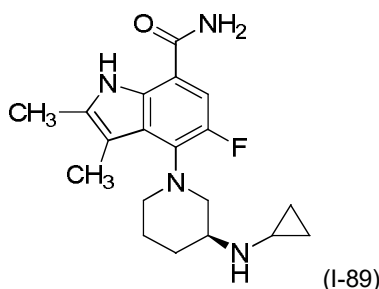
5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida:



Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 9, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 2] se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en 38 % de rendimiento. Espectro de masa  $m/z$  333 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,27 (d, *J*=10,1 Hz, 1H) 2,39 (s, 3H) 2,24 (s, 3H) 1,44 (s, 12H).

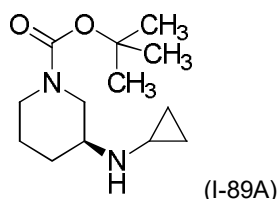
Intermedio 89

(*S*)-4-(3-(Ciclopropilamino)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:



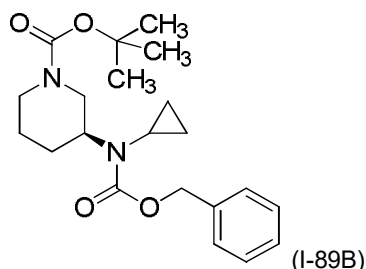
Intermedio 89A: 3-(ciclopropilamino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)- *tert*-butilo:

45



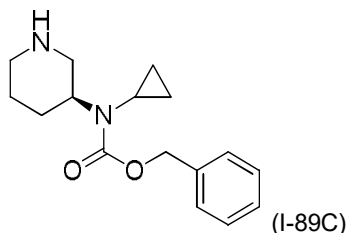
Una solución de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (1,00 g, 4,99 mmol), (1-  
 5 etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0,870 g, 4,99 mmol) y ácido acético (2,86 ml, 49,9 mmol) en MeOH (15 ml) se trató  
 con cianoborhidruro de sodio (0,471 g, 7,49 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió  
 hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó y se concentró. El  
 residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-  
 100 %) para proporcionar 3-(ciclopropilamino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un aceite incoloro  
 (180 mg, 15 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 241 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 4,19-4,09 (m,  
 1H) 3,84 (d, *J*=12,8 Hz, 1H) 2,83 (ddd, *J*=13,5, 10,9, 3,1 Hz, 1H) 2,71-2,60 (m, 2H) 2,18 (tt, *J*=7,0, 3,6 Hz, 1H) 2,05-  
 1,96 (m, 1H) 1,75-1,66 (m, 1H) 1,52-1,40 (m, 11H) 1,37-1,27 (m, 1H) 0,53-0,47 (m, 2H) 0,38-0,33 (m, 2H).

Intermedio 89B: 3-(((benciloxi)carbonil)(ciclopropil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo:



Una solución de 3-(ciclopropilamino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (180 mg, 0,749 mmol) y (2,5-  
 dioxopirrolidin-1-il)carbonato de bencilo (560 mg, 2,25 mmol) en THF (2 ml) se trató con TEA (313 μl, 2,25 mmol) y la  
 20 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso  
 saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con  
 EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100 %), después se purificó por seguido por HPLC preparativa en fase inversa para  
 proporcionar 3-(((benciloxi)carbonil)(ciclopropil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un aceite  
 viscoso incoloro (200 mg, 71 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,44-7,26 (m, 5H) 5,12 (s, 2H) 4,00  
 (d, *J*=11,4 Hz, 2H) 3,62-3,45 (m, 1H) 3,10 (t, *J*=11,9 Hz, 1H) 2,72-2,50 (m, 2H) 2,10 (cd, *J*=12,5, 3,9 Hz, 1H) 1,89 (d,  
 25 *J*=11,7 Hz, 1H) 1,74 (d, *J*=13,6 Hz, 1H) 1,55-1,38 (m, 10H) 0,90-0,77 (m, 2H) 0,74-0,61 (m, 2H).

Intermedio 89C: ciclopropil(piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo:



Una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)(ciclopropil)amino)-piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (200 mg,  
 0,534 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (0,50 ml, 6,49 mmol) y la mezcla se dejó reposar a temperatura  
 ambiente durante 30 min. La solución se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso  
 saturado, se secó y se concentró para proporcionar ciclopropil(piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo en forma de un  
 35 aceite incoloro (140 mg, 96 % de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 275 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ  
 7,43-7,16 (m, 5H) 5,11 (s, 2H) 3,66 (dtd, *J*=11,7, 7,9, 4,0 Hz, 1H) 2,96-2,86 (m, 3H) 2,56-2,49 (m, 1H) 2,41 (td,  
*J*=12,7, 2,9 Hz, 1H) 2,10-1,98 (m, 1H) 1,87 (dd, *J*=12,3, 3,1 Hz, 1H) 1,81-1,72 (m, 1H) 1,60-1,46 (m, 1H) 0,83-0,76  
 (m, 2H) 0,70-0,62 (m, 2H).

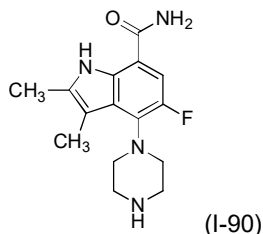
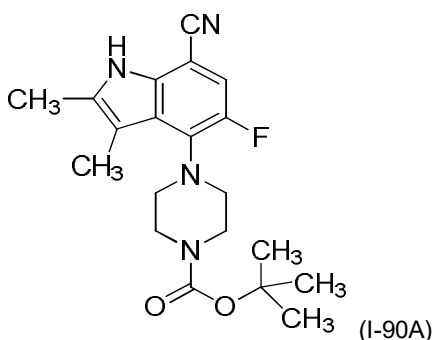
40 Intermedio 89:

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 13, ciclopropil(piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-  
 bencilo y 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermedio 12] se convirtieron en (*S*)-4-(3-  
 (ciclopropilamino)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 345 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 90

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida:

5

Intermedio 90A: 4-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

10

Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo [intermedio 12] (0,200 g, 0,749 mmol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,146 g, 0,786 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,488 g, 1,50 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,023 g, 0,037 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,034 g, 0,037 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se burbujeó con nitrógeno y se calentó durante la noche a 95 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró por CELITE® y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100 %), para proporcionar 4-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (0,194 g, 70 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  373 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20

Intermedio 90:

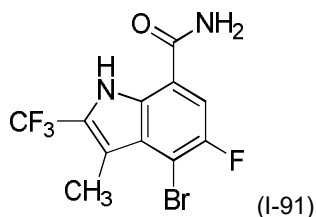
Una mezcla de 4-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,195 g, 0,524 mmol), clorotrimetilsilano (5,00 ml, 39,1 mmol) y agua (2,50 ml, 139 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La capa superior se removió por decantación y la capa acuosa restante se concentró para proporcionar 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida HCl sal en forma de un sólido de color pardo (166 mg, 97 % de rendimiento), usado sin ulterior purificación. Espectro de masa  $m/z$  291 (M+H)<sup>+</sup>.

25

30

Intermedio 91

4-Bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida:



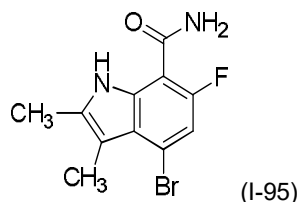
35

4-Bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida se preparó de acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermedio 2, sustituyendo 2-butanona por 1,1,1-trifluoro-2-butanona. Espectro de masa  $m/z$  339, 341 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,75 (d, *J*=9,7 Hz, 1H) 2,70 (c, *J*=1,7 Hz, 3H).

40

Intermedio 95

4-Bromo-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida:

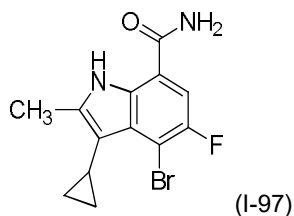


- 5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 2 a partir del intermedio 2A, 4-bromo-2,6-difluorobenzoico se convirtió en 4-bromo-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  285, 287 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,08 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H) 2,44 (d,  $J=0,5$  Hz, 3H) 2,36 (s, 3H).

Intermedio 97

10

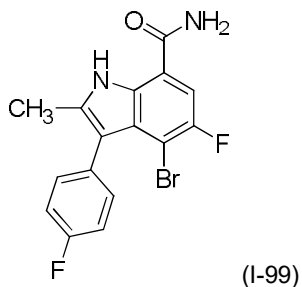
4-Bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida:



- 15 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 2 a partir del intermedio 2B, 1-ciclopropilpropan-2-ona se convirtió en 4-bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  312, 314 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,49 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H) 2,49 (s, 3H) 1,93 (s a, 1H) 1,04 (d,  $J=6,5$  Hz, 2H) 0,68 (d,  $J=4,3$  Hz, 2H).

20 Intermedio 99

4-Bromo-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida:



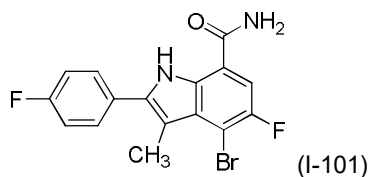
25

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 2 a partir del intermedio 2B, 1-(4-fluorofenil)propan-2-ona se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa  $m/z$  365, 367 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,51 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H) 7,38-7,30 (m, 2H) 7,18-7,09 (m, 2H) 2,31 (s, 3H).

30

Intermedio 101

4-Bromo-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida:



35

Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 2 a partir del intermedio 2B, 1-(4-fluorofenil)propan-1-ona se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro

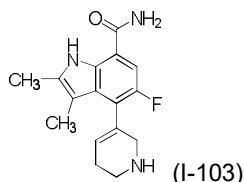
## ES 2 795 366 T3

de masa  $m/z$  365, 367 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,67-7,61 (m, 2H) 7,56 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H) 7,31-7,24 (m, 2H) 2,64 (s, 3H).

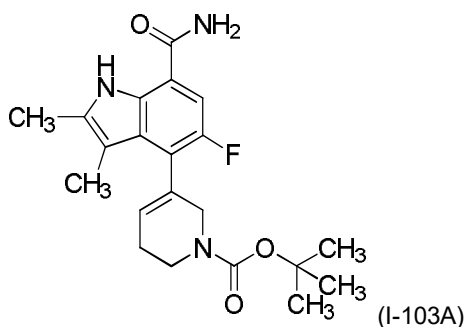
Intermedio 103

5

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA:



10 Intermedio 103A: 3-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:



15 Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida [intermedio 2] (120 mg, 0,421 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,421 mmol),  $K_3PO_4$  (179 mg, 0,842 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (13,7 mg, 0,021 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,2 ml) se purgó con nitrógeno y se agita a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró por CELITE® y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50 %), para proporcionar 3-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-

20 dimetil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una goma amarilla (135 mg, 74 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  388 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Intermedio 103:

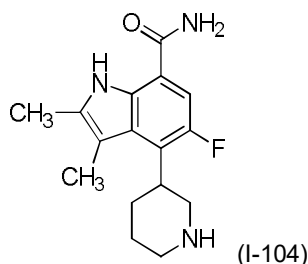
25 Una solución de 3-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (69 mg, 0,178 mmol) y TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) en DCM (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró para proporcionar 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido de color pardo claro (70 mg, 88 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  288 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,37 (d,  $J=11,1$  Hz, 1H), 6,01 (tt,  $J=3,9, 1,9$  Hz, 1H) 4,03-3,80 (m, 2H) 3,57-

30 3,39 (m, 2H) 2,72-2,62 (m, 2H) 2,40-2,36 (m, 3H) 2,22 (s, 3H).

Intermedio 104

(*RS*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(piperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA:

35

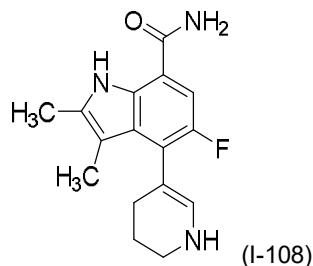


40 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 38, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida [intermedio 2] se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(piperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa  $m/z$  290 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,39-7,32 (m, 1H) 4,11-3,99 (m, 1H) 3,68-3,58 (m, 1H) 3,55-3,44 (m, 2H) 3,16-3,03 (m, 1H) 2,44 (s, 3H) 2,40 (s, 3H) 2,23-1,86 (m, 4H).

## Intermedio 108

5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA:

5



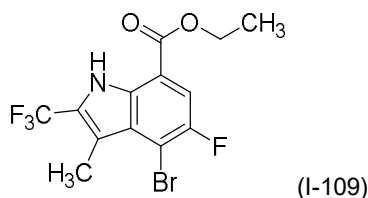
Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 26, 5-(7-carbamoyl-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa  $m/z$  288 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## Intermedio 109

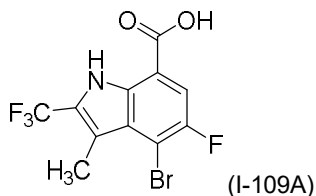
4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxilato de etilo:

15



Intermedio 109A: ácido 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxílico:

20



Una mezcla de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico, HCl (5,0 g, 17,51 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-butanona (6,62 g, 52,5 mmol) en TFA (8,0 ml) se agitó a reflujo durante 18 hora. La mezcla se concentró. El producto en bruto se añadió al DCM y el precipitado se recolectó por filtración y se secó a alto vacío. El rendimiento era ácido 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxílico (3,86 g, 10,22 mmol, 58,3 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,75 (d, *J*=9,3 Hz, 1H) 2,69 (c, *J*=1,7 Hz, 3H). CLEM: 1,07 min, producto de M+H no ioniza.

25

## Intermedio 109:

30

Una mezcla de ácido 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxílico (3,86 g, 11,35 mmol) y ácido sulfúrico (0,605 ml, 11,35 mmol) en EtOH (80 ml) se agitó a reflujo durante 3 días. La mezcla se concentró. La mezcla se diluyó con EtOAc (65 ml) y se lavó con HCl acuoso 1,0 m (65 ml) y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 65 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía flash ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente). El rendimiento era 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxilato de etilo (1,80 g, 4,65 mmol, 40,9 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (s, 1H) 4,49 (d, *J*=7,1 Hz, 2H) 2,76-2,65 (m, 3H) 1,46 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). CLEM: 1,26 min, producto de M+H no ioniza

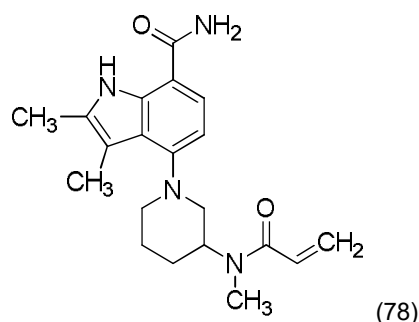
35

## Ejemplo 78 (referencia)

40

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida:





Una solución de *(RS)*-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 35] (60,0 mg, 0,114 mmol) en 1:1 DCM-THF (2,08 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con DIEA (33,8 µl, 0,194 mmol). Se añadió lentamente cloruro de acrilóilo (13,0 µl, 0,159 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (4 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-70 %), para proporcionar *(RS)*-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido (23 mg, 53 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  355 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,17-9,93 (m, 1H) 7,24 (s a, 1H), 6,76-6,52 (m, 2H), 6,34 (d,  $J=16,7$  Hz, 1H), 6,08-5,57 (m, 3H) 5,07-4,14 (m, 1H) 3,43 (s a, 2H) 3,00 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H) 2,80-2,56 (m, 1H) 2,54-2,43 (m, 3H) 2,38 (s, 3H) 1,95 (s a, 3H) 1,83-1,60 (m, 2H).

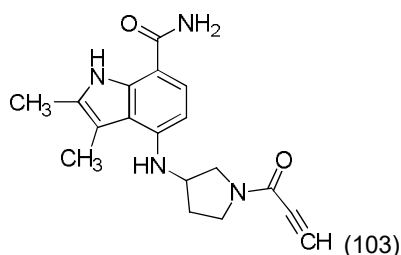
Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 78 o procedimientos similares, usando el material de partida indicado, se muestran en la Tabla 3.

15

Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
89		Intermedio 16	$m/z$ 359 (M+H) <sup>+</sup>
100		Intermedio 24	$m/z$ 345 (M+H) <sup>+</sup>

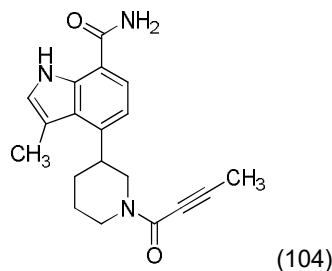
Ejemplo 103 (referencia)

20 *(RS)*-2,3-Dimetil-4-((1-propilolilpirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida:Una solución de *(RS)*-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 19] (35 mg,

0,096 mmol), HATU (73 mg, 0,19 mmol), DIEA (51  $\mu$ l, 0,29 mmol) y ácido propiónico (7,4 mg, 0,11 mmol) en DMF (1,4 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar (*RS*)-2,3-dimetil-4-((1-propiolil)piperidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (7,1 mg, 23 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  325 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,44 (s, 1H) 7,64 (s a, 1H) 7,44 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 6,88 (s a, 1H), 6,15 (dd,  $J=18,9, 7,9$  Hz, 1H) 5,20 (s a, 1H) 4,52-4,40 (m, 1H) 4,29-4,17 (m, 1H) 4,11 (s a, 1H) 3,83-3,51 (m, 3H) 2,38-2,19 (m, 7H) 2,12-1,98 (m, 1H).

Ejemplo 104 (referencia)

10 (*RS*)-4-(1-(But-2-inoil)piperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida:

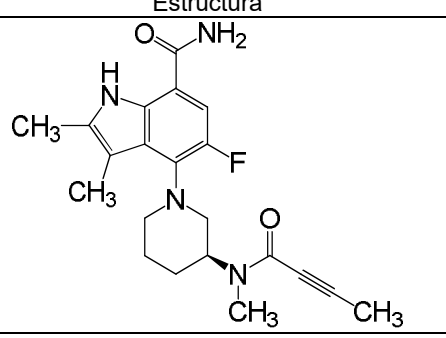
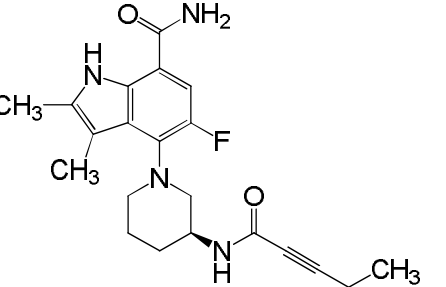


Una solución de (*RS*)-3-metil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 39] (10,0 mg, 0,039 mmol), BOP (20,6 mg, 0,047 mmol), DIEA (68  $\mu$ l, 0,39 mmol) y ácido but-2-inoico (6,5 mg, 0,078 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar (*RS*)-4-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (2,8 mg, 21 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  324 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,84 (d,  $J=15,3$  Hz, 1H) 7,99 (s a, 1H) 7,63 (t,  $J=8,5$  Hz, 1H) 7,28 (s a, 1H) 7,12 (d,  $J=12,8$  Hz, 1H), 6,96 (dd,  $J=19,8, 7,6$  Hz, 1H) 4,50-4,39 (m, 2H) 4,36 (t,  $J=11,3$  Hz, 2H) 3,37 (s a, 1H) 3,32-3,25 (m, 1H) 3,24-3,15 (m, 1H) 2,81-2,70 (m, 2H) 2,05 (s, 3H) 1,92 (s, 3H).

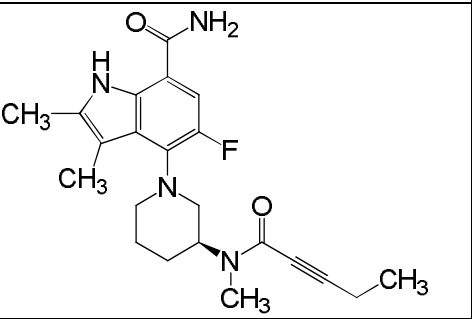
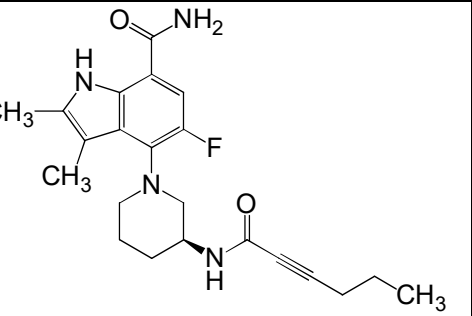
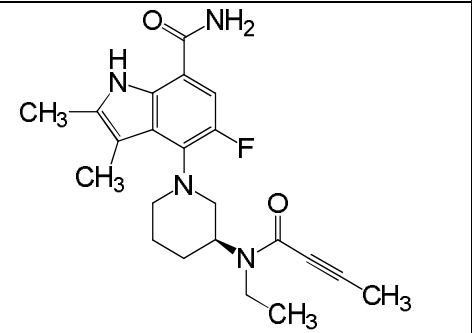
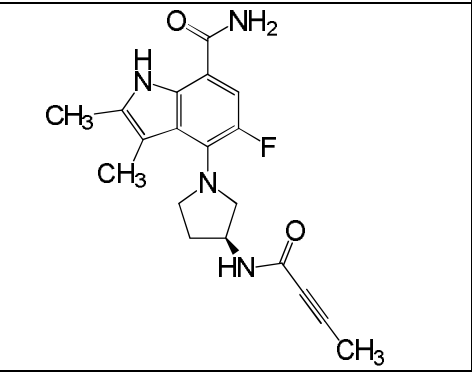
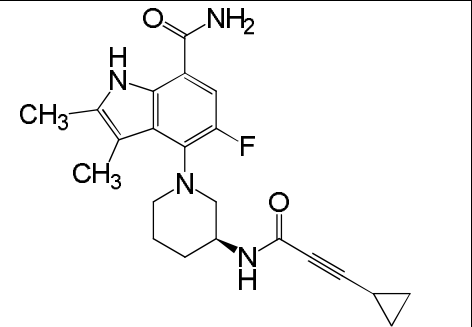
Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio de procedimientos descritos en Ejemplos 103 y 104 o procedimientos similares, usando el material de partida indicado y el ácido carboxílico adecuado, se muestran en la Tabla 4.

25

Tabla 4

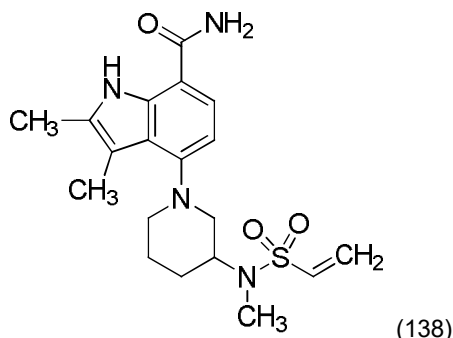
Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
125		Intermedio 36	$m/z$ 385 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
126		Intermedio 16	$m/z$ 385 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
127		Intermedio 36	$m/z$ 399 (M+H) <sup>+</sup>
128		Intermedio 16	$m/z$ 399 (M+H) <sup>+</sup>
130		Intermedio 33	$m/z$ 399 (M+H) <sup>+</sup>
135		Intermedio 24	$m/z$ 357 (M+H) <sup>+</sup>
136		Intermedio 16	$m/z$ 397 (M+H) <sup>+</sup>

Ejemplo 138 (referencia)

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida:



- 5 Una solución de (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermedio 35] (60 mg, 0,11 mmol) en 1:1 DCM-THF (2,08 ml) se enfrió hasta -20 °C y se trató con DIEA (40  $\mu$ l, 0,23 mmol). Se añadió lentamente una solución de cloruro de 2-cloroetansulfonilo (21  $\mu$ l, 0,21 mmol) en DCM (296  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 1 h la mezcla se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (4 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 25-50 %), para proporcionar (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido) piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido (20 mg, 44 % de rendimiento). Espectro de masa  $m/z$  391 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,61 (s, 1H) 7,81 (s a, 1H) 7,48 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H) 7,12 (s a, 1H), 6,84 (dd,  $J=16,4, 10,0$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 6,14-5,99 (m, 2H) 4,00-3,84 (m, 1H) 3,21 (d,  $J=10,8$  Hz, 2H) 2,74 (s, 4H) 2,55 (s a, 1H) 2,33 (d,  $J=12,3$  Hz, 6H) 1,88-1,58 (m, 4H).
- 15 Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 138 o procedimientos similares, usando el material de partida indicados, se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

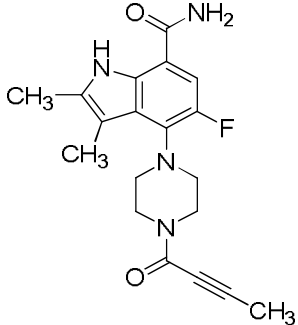
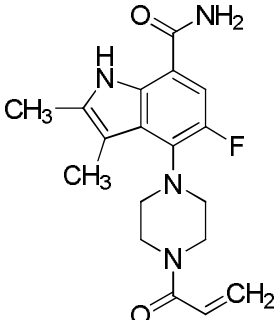
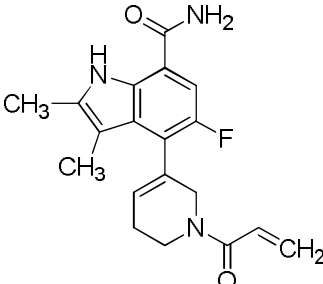
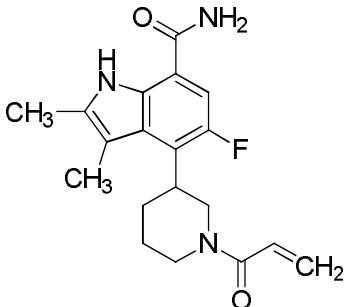
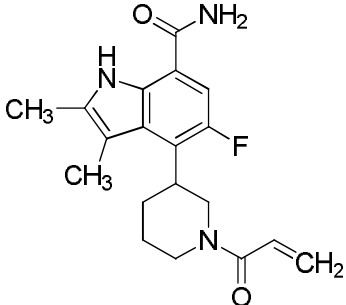
Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
146		Intermedio 16	$m/z$ 395 (M+H) <sup>+</sup>

- 20 Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio de procedimientos descritos con anterioridad, usando los materiales de partida y procedimientos indicados, se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masa
200		Intermedio 89	(c)	$m/z$ 411 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masa
201		Intermedio 90	(c)	$m/z$ 357 (M+H) <sup>+</sup>
202		Intermedio 90	(a)	$m/z$ 345 (M+H) <sup>+</sup>
216		Intermedio 103	(a)	$m/z$ 342 (M+H) <sup>+</sup>
217 racémico		Intermedio 104	(a)	$m/z$ 344 (M+H) <sup>+</sup>
218 enantiómero simple (pico 1)		Ejemplo 217	(b)	$m/z$ 344 (M+H) <sup>+</sup>

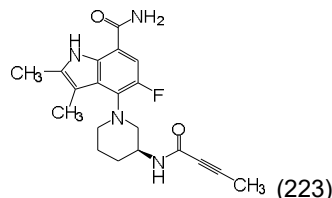
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masa
219 enantiómero simple (pico 2)		Ejemplo 217	(b)	$m/z$ 344 (M+H) <sup>+</sup>
220 racémico		Intermedio 104	(c)	$m/z$ 356 (M+H) <sup>+</sup>
(a) Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 78 o procedimientos similares. (b) Preparado por cromatografía líquida supercrítica del compuesto racémico. La configuración absoluta no fue asignada. (c) Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 103 o procedimientos similares.				

## Ejemplo 223

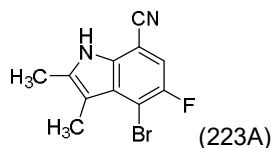
(S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida:

5



Intermedio 223A: 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo:

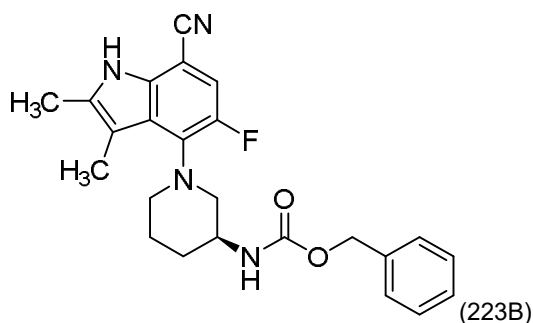
10



A una solución homogénea de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (3,43 g, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió tricloruro de fosforilo (2,24 ml, 24,1 mmol) gota a gota por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 días. La mezcla de reacción heterogénea se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y el sólido resultante se recolectó por filtración al vacío, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo (2,56 g, 9,58 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1,31 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. gradiente); disolvente A = 10 % de AcCN, 90 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA; disolvente B = 90 % de AcCN, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA. CL/EM M+1 = 268,2.

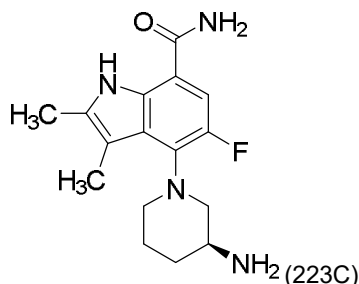
20

Intermedio 223B: (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il) piperidin-3-il)carbamato de (S)-bencilo:



Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo (2,37 g, 8,86 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (2,49 g, 10,6 mmol) y piperidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (2,49 g, 10,6 mmol) en dioxano (50 ml) se desgaseó con vacío y nitrógeno (3x). Se añadió BINAP (0,276 g, 0,443 mmol) seguido por Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,405 g, 0,443 mmol) y la mezcla se desgaseó (3x). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite a 103 °C y se agitó durante ~36 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recolectó y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo en hexano para dar (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-bencilo (1,08 g, 2,57 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1,40 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. gradiente); disolvente A = 10 % de MeCN, 90 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA; disolvente B = 90 % de MeCN, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA. CL/EM M+1 = 421,5.

Intermedio 223C: (S)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida:



Una mezcla de (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-bencilo (1,00 g, 2,38 mmol) y ácido sulfúrico acuoso al 90 % (14,1 ml, 238 mmol) se sumergió en un baño de aceite a 60 °C y se agitó durante 60 min. A la mezcla de reacción, enfriada hasta 0 °C, se añadió hidróxido de sodio (10 M) (47,6 ml, 476 mmol) gota a gota con agitación. Se añadieron algunas gotas adicionales de la solución de hidróxido de sodio hasta que el pH fuera de ~7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, resultando en una suspensión. La mezcla se filtró a presión reducida y el sólido se lavó bien con agua. El secado a presión reducida proporcionó (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (0,724 g, 2,37 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 0,767 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. gradiente); disolvente A = 10 % de AcCN, 90 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA; disolvente B = 90 % de AcCN, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA. CL/EM M+1 = 305,2.

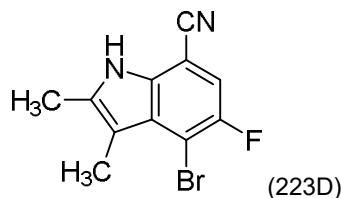
Ejemplo 223:

Una mezcla de (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (0,171 g, 0,562 mmol), ácido but-2-inoico (0,094 g, 1,124 mmol), HATU (0,470 g, 1,24 mmol) y base de Hunig (0,343 ml, 1,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. El análisis de HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con cloruro de litio acuoso al 10 % (2x), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida seguido por purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo en hexano dio como resultado (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (0,130 g, 0,351 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1,00 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1,5 min. gradiente); disolvente A = 10 % de MeCN, 90 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA; disolvente B = 90 % de MeCN, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA. CL/EM M+1 = 371,4. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,61 (s, 1H) 8,46 (d, J=6,3 Hz, 1H) 7,90 (s a, 1H) 7,42-7,37 (m, 1H) 7,31 (s a, 1H) 3,96-3,84 (m, 1H) 3,13 (d, J=7,6 Hz, 1H) 3,05-2,93 (m, 2H) 2,80 (s a, 1H) 2,36 (s, 3H) 2,33-2,29 (m, 3H) 1,93 (s, 3H) 1,87 (d, J=8,5 Hz, 1H) 1,71 (s a, 2H), y 1,32 (s a, 1H).

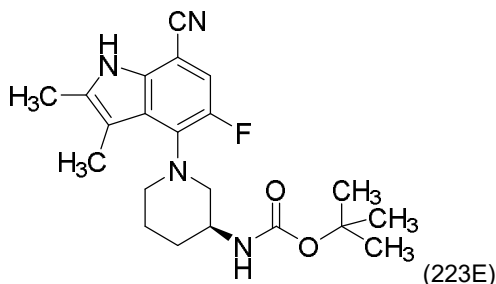
## Preparación alternativa del Ejemplo 223

Intermedio 223D: 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo:

5



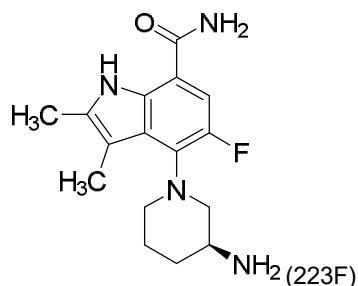
10 A un recipiente de 3 bocas de 100 ml se le añadieron 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (40,4 g, 142 mmol) y diclorometano (810 ml). A la mezcla heterogénea resultante se le añadió piridina (50 g, 2,5 eq) y tricloruro de fosforilo (19,8 ml, 213 mmol) gota a gota a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El disolvente se removió a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo (35 g, 131 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño.

15 Intermedio 223E: (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il) piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo:

20 Una mezcla de piperidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (33,9 g, 169 mmol), 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo (41,13 g, 154 mmol), carbonato de cesio (100 g, 308 mmol) y BINAP (9,59 g, 15,40 mmol) en 1,4-dioxano (1380 ml) se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 5 min. A la mezcla se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7,05 g, 7,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (750 ml) y se lavó con agua (1000 ml), se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

25 La concentración a presión reducida dio como resultado el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo, que se pasó a través de un taco (5") de gel de sílice con acetato de etilo (900 ml) para remover cualquier sustancia inorgánica. El producto en bruto de color rojizo después se purificó por recristalización en acetonitrilo para dar dos lotes de (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (53 g, 108 mmol, 86 % de rendimiento).

30 Intermedio 223F: (S)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida:



35 A un recipiente de 3 bocas de 100 ml se le añadió ácido sulfúrico (90 g). La solución se calentó hasta 60 °C. Se añadió (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il) piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (21 g, 54,3 mmol) en porciones durante un período de 1,5 h. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al hielo y se calentó hasta temperatura ambiente con agitación. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x) para remover impurezas orgánicas. La fase acuosa se ajustó a pH 8 y la solución se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (13,6 g, 44,7 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

40



## Ejemplo 223:

- 5 A un recipiente de 3 bocas de 500 ml se le añadieron (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (33,2 g, 109 mmol) en N,N-dimetilformamida (364 ml), ácido but-2-inoico (11,9 g, 142 mmol), HATU (62,2 g, 164 mmol) y base de Hunig (38,1 ml, 218 mmol) (la temperatura se elevó a 35 °C). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (500 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x250 ml) (la separación de capas fue asistida por adición de una pequeña cantidad de NaCl). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (con pequeña cantidad de NaCl) (4 X 500 ml), se lavaron con salmuera (500 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida dio como resultado el producto en bruto, que se purificó por
- 10 recristalización en acetato de etilo para dar (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (31 g, 83 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.
- 15 Se prepararon ejemplos adicionales por medio de procedimientos descritos con anterioridad o procedimientos similares a los conocidos en la técnica, usando los materiales de partida adecuados, mostrados en la Tabla 10.

Tabla 10

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de partida	Espectro de masa
242		(S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-propionamidopiperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida	16	$m/z$ 357 (M+H) <sup>+</sup>
243		(R)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	12	$m/z$ 371 (M+H) <sup>+</sup>
250		4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida	91	$m/z$ 384 (M+H) <sup>+</sup>
252		4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	2	$m/z$ 330 (M+H) <sup>+</sup>

Ensayos biológicos

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante una cantidad de ensayos biológicos. Los siguientes ensayos biológicos dados a título de ejemplo, han sido llevados a cabo con compuestos de la invención.

Ensayo con enzima Btk humana recombinante

En unas placas de 384 cavidades con fondo en V se añadieron los compuestos de ensayo, Btk humano humana recombinante (1 nM, Invitrogen Corporation), péptido fluoresceinado (1,5 µM), ATP (20 µM), y tampón de ensayo (20 mM de HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,015 % Brij 35 tensioactivo y 4 mM DTT en DMSO al 1,6 %), hasta un volumen final de 30 µl. Después de incubación a temperatura ambiente durante 60 min, se terminó la reacción mediante la adición de 45 µl de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla reactivo fue analizada en un instrumento Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de la inhibición fueron calculados por comparación con reacciones de control sin enzima (para una inhibición del 100 %) y con controles sin inhibidor (para una inhibición del 0 %). Las curvas de dosis-respuesta fueron generadas para determinar la concentración requerida para una inhibición del 50 % de la actividad del Btk (Cl<sub>50</sub>). Los compuestos fueron disueltos a 10 mM en DMSO, y se los evaluó bajo 11 concentraciones distintas.

Ensayo con Ramos FLIPR

Unas células B Ramos RA1 (ATCC CRL-1596) con una densidad de 2 x 10<sup>6</sup> células/ml en RPMI menos fenol rojo (Invitrogen 11835-030) y 50 mM de HEPES (Invitrogen 15630-130) que contenía BSA al 0,1 % (Sigma A8577) fueron añadidas a medio volumen de tampón de carga de calcio (kit BD bulk para ensayos sensibles a probenecida, #640177) y se sometieron a la incubación a temperatura ambiente en oscuridad durante 1 hora. Unam células cargadas con tinte fueron pelletizadas (Beckmann GS-CKR, 1,200 rpm, temperatura ambiente, 5 min) y resuspendidas a temperatura ambiente en RPMI menos fenol rojo con 50 mM de HEPES y FBS al 10 % hasta obtener una densidad de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml. Unas alícuotas de 150 µl (150,000 células/cavidad) fueron aplicadas con recubrimiento en placas de ensayo de 96 cavidades recubiertas de poli-D-lisina (BD 35 4640) y fueron sometidas brevemente a centrifugación (Beckmann GS-CKR 800 rpm, 5 min, sin freno). A continuación, se añadieron diluciones de 50 µl de compuesto en DMSO al 0,4 %/RPMI menos fenol rojo + 50 mM de HEPES + FBS al 10 % a las cavidades, y la placa fue sometida a incubación a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. La placa de ensayo fue sometida a una breve centrifugación como anteriormente, antes de medirse los niveles de calcio. Utilizando el FLIPR1 (Molecular Devices), las células fueron estimuladas mediante la adición de IgM de cabra anti humano (Invitrogen AHI0601) a 2,5 µg/ml. Los cambios en las concentraciones intracelulares de calcio fueron medidos durante 180 segundos, y se determinó la inhibición porcentual referida a los niveles pico de calcio vistos en la presencia de estimulación solamente.

En la siguiente Tabla 12 se enumeran los Btk los valores de Cl<sub>50</sub> de Ramos para los siguientes ejemplos de esta invención medidos en el ensayo de enzima Btk humana recombinante y el ensayo FLIPR de Ramos. Los compuestos de la presente invención, tal como se ejemplifica en los siguientes ejemplos, mostraron valores de Cl<sub>50</sub> de Btk inferiores a 700 nM.

Tabla 12

Ejemplo	Valor de Cl <sub>50</sub> para Btk (nM)	Valor de Cl <sub>50</sub> para Ramos (nM)
89	1,0	29
100	1,0	120
125	0,14	9,8
126	0,06	2,8
127	0,17	24
128	0,06	10
130	0,21	25
135	0,30	27
146	0,20	5,0
200	0,27	34
201	260	(22 % @300)
202	120	>300
216	0,20	1,9
217	0,19	11

(continuación)

Ejemplo	Valor de CI <sub>50</sub> para Btk (nM)	Valor de CI <sub>50</sub> para Ramos (nM)
218	5,8	(40 % @300)
219	0,052	4,8
220	39	(28 % @300)
223	0,11	11
242	0,1	ND
243	0,2	4
250	8,5	ND
252	2,7	ND

Los compuestos de la presente invención presentan una actividad como inhibidores de la Btk, por lo que pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de la Btk.

5

*Artritis en ratones, inducida por colágeno:*

Unos ratones DBA/1 macho (de 8 a 10 semanas de edad, Harlan) fueron inmunizados subcutáneamente en la base de la cola en el Día 0 y nuevamente en el Día 21 con 200 µg de colágeno bovino de tipo II mezclado con Sigma Adjuvant System (SAS; Sigma-Aldrich) reconstituido. La dosificación oral diaria (PO) fue iniciada de inmediato con el Ejemplo 223 o con metotrexato (1 mg/kg) en PEG400:agua (80:20) y se continuó hasta el final del estudio (38 días).

10

Después de la inmunización de refuerzo, los ratones fueron supervisados tres veces por semana para determinar el desarrollo y gravedad de la inflamación de las almohadillas de sus patas. Cada almohadilla fue objeto de una evaluación visual basándose en el siguiente esquema: +0 = normal; +1 = una (o más) articulaciones inflamadas en los dígitos; +2 = Inflamación de suave a moderada sobre la superficie plantar de la almohadilla, y espesor de la almohadilla presentó un incremento modesto; +3 = Inflamación de moderada a severa de la superficie planta de la almohadilla, o el espesor de la almohadilla presentó un incremento significativo; +4 = anquilosis de la articulación del tobillo (movimiento de la articulación considerablemente reducido en cuanto a flexión/ extensión). Los puntajes clínicos de las almohadillas para la totalidad de las cuatro almohadillas fueron sumados para cada ratón, y se calculó la media para cada grupo de tratamiento.

15

20

*Resultados:*

El tratamiento con el Ejemplo 233 proveyó una inhibición que responde a la dosis, de una enfermedad clínicamente evidente, con una inhibición del 21 %, 83 %, y 93 % de los puntajes clínicos medios al final del estudio con dosis de 0,1, 0,5 y 2,5 mg/kg oralmente y QD, respectivamente. En cambio, el tratamiento con metotrexato a razón de 1 mg/kg, que corresponde al tratamiento estándar de la artritis reumatoidea, mostró una inhibición de solamente un 58 % de los puntajes clínicos.

25

30

*Ratones propensos a NZB/W Lupus:*

Unos ratones NZB/WF1 hembra, de 24 semanas de edad recibieron dosis por alimentación oral forzosa, una vez por día, durante 16 semanas, lo que incluía los siguientes grupos de tratamiento: Ejemplo 223 a 0,2, 0,5 y 1,5 mg/kg en vehículo (80:20 PEG400:agua), vehículo solamente, o prednisolona a 10 mg/kg. Se midió la proteinuria mediante un ensayo colorométrico para albúmina (Siemens Albutix Reagent Strips for Urinalysis).

35

Al final del estudio, se recolectaron los riñones en formalina tamponada normal neutra al 10 % para la evaluación histológica. Unos tejidos de riñón fijados fueron procesados manera rutinaria y se los embebió en parafina. Las secciones de riñón fueron teñidas con ácido periódico de Schiff y hematoxilina (PASH) y hematoxilina y eosina (H&E) para evaluar la gravedad de la nefritis. A ciegas con respecto al grupo de tratamiento, se evaluó la gravedad de la nefritis basándose en los siguientes criterios. Para daño glomerular: 1- espesamiento de la matriz mesangial y/o proliferación de células mesangiales; 2. formación de medialunas-deposiciones/vaciados celulares en el espacio de Bowman; 3 – Infiltración celular. Compuesto de células mononucleares en mechones glomerulares; 4 – Fibrosis de la cápsula de Bowman. Para daño tubular: 1 - Infiltración de células mononucleares; 2 – Gravedad del daño en las células epiteliales tubulares; 3- vaciados de proteína. Para daño túbulo intersticial: 1 - Fibrosis; 2 – Infiltración de células mononucleares. A cada categoría le asignó un puntaje de células mononucleares. A cada subcategoría se le asignó un puntaje de 0 a 4. El puntaje para cada ratón era la suma de las nueve subcategorías anteriormente mencionadas.

40

45

50

*Resultados:*

El tratamiento con el Ejemplo 223 mostró una inhibición, dependiente de la dosis, de la proteinuria severa, una medida de la nefritis subyacente, al final del estudio, en donde el 42 %, 17 %, y 8 % de los ratones presentaron una

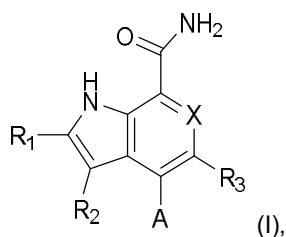
5 proteinuria severa ( $\geq 300$  mg/dl) con dosis de 0,2, 0,5 y 1,5 mg/kg, respectivamente. En comparación, el 75 % de los animales con vehículo control mostraron una proteinuria severa. La evaluación de los riñones de los ratones tratados con vehículo control mostró una nefritis avanzada, con una hipertrofia mesangial de los glomérulos, vaciados/medialunas celulares prominentes y fibrosis capsular. Las células epiteliales tubulares estaban frecuentemente dañadas y los vaciados de proteína eran numerosos. Además, hubo un infiltrado de células mononucleares prominente en el intersticio de muchos de los riñones examinados. Los resultados del estudio presente muestran que los puntajes de severidad indicados por los estudios histológicos de nefritis de los tres grupos de ratones tratados con 0,2, 0,5 y 1,5 mg/kg del Ejemplo 223 eran de 6,4, 7,5 y 5,0 respectivamente. En comparación, los grupos de ratones tratados con sea prednisolona sea vehículo solamente tenían puntajes de gravedad de histología de nefritis de 7,8 y 21,0, respectivamente. En resumen, los resultados del presente estudio indican que el tratamiento con el Ejemplo 223 bajo todas las dosis proveyó una protección contra la nefritis túbulo-intersticial y contra la nefritis glomerular como también contra la infiltración inflamatoria.

Tabla 13

Efecto del Ejemplo 223 sobre la nefritis en ratones propensos a NZB/W Lupus			
Tratamiento	Puntaje de la gravedad de la nefritis glomerular (media del grupo)	Puntaje de la gravedad de la nefritis túbulo intersticial (media del grupo)	Puntaje total de la gravedad de acuerdo con el puntaje de nefritis (media del grupo)
Ninguno(vehículo)	9,0	12,0	21,0
0,2 mg/kg del Ejemplo 223	2,4	4,0	6,4
0,5 mg/kg del Ejemplo 223	3,7	3,8	7,5
1,5 mg/kg del Ejemplo 223	2,2	2,8	5,0
10 mg/kg de prednisolona	4,5	3,3	7,8

REIVINDICACIONES

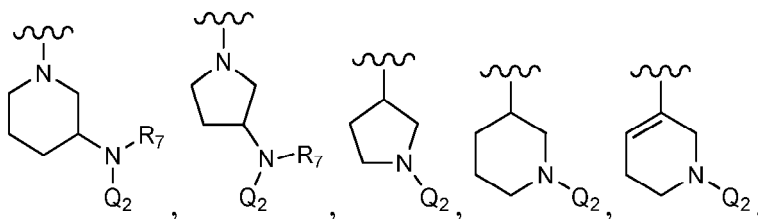
1. Un compuesto de la fórmula (I):



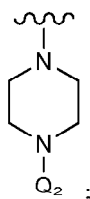
5

o una sal o un solvato del mismo, en donde:

10 X es CR<sub>4</sub>;  
A es:



o



15 Q<sub>2</sub> es -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C≡CR<sub>7</sub>, -C(O)C≡C(fenilo), -C(O)C≡C(hidroalquilo C<sub>1-3</sub>), -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;  
R<sub>1</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>;  
R<sub>2</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R<sub>12</sub>, siempre que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>;  
R<sub>3</sub> es F o Cl;  
R<sub>4</sub> es H o F;  
20 R<sub>7</sub>, en cada aparición, es, de modo independiente, H, alquilo C<sub>1-4</sub>, o ciclopropilo, y  
R<sub>12</sub> es F, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o un solvato del mismo, en el que:  
R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>.

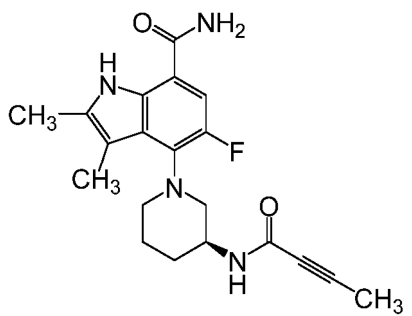
25

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o un solvato del mismo, en el que:  
R<sub>3</sub> es F.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o un solvato del mismo, en el que:  
R<sub>7</sub> es en cada aparición H o alquilo C<sub>1-2</sub>.

30

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura:



6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre: (S)-4-(3acrilamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; (S)-4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida; (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida; (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida; (S)-5-fluoro-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; (S)-4-(3-(N-etilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; (S)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; (S)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida; (S)-4-(3-(N-ciclopropilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; 4-(4-(but-2-inoil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; (RS)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples; (RS)-4-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida; y (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en terapia.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en terapia en el tratamiento de la enfermedad autoinmune o de la enfermedad inflamatoria crónica.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicha enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria crónica se selecciona de lupus eritematosa sistémico (SLE), artritis reumatoidea, esclerosis múltiple (MS) y síndrome de Sjögren.