

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 855**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 27/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN REVISADA DE PATENTE EUROPEA

T4

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2014 PCT/US2014/046515**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15009616**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2014 E 14744744 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 3022192**

54 Título: **Derivados de piperidinil-indol y su uso como inhibidores del factor de complemento B**

30 Prioridad:

**15.07.2013 US 201361846355 P**

**08.04.2014 US 201461977028 P**

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

**06.09.2024**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel - Suiza, CH**

72 Inventor/es:

**ADAMS, CHRISTOPHER;**

**CAPPARELLI, MICHAEL PAUL;**

**EHARA, TAKERU;**

**KARKI, RAJESHRI GANESH;**

**MAINOLFI, NELLO y**

**ZHANG, CHUN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 655 855 T4

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidinil-indol y su uso como inhibidores del factor de complemento B

Campo de la invención

5 La presente divulgación se refiere a la inhibición de la senda alternativa del complemento y en particular a la inhibición del factor B, en los pacientes que padecen de condiciones y enfermedades asociadas con la activación de la senda alternativa del complemento, tales como degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y enfermedades oftálmicas relacionadas.

Antecedentes de la invención

10 El sistema de complemento es un componente crucial del sistema de inmunidad innato y comprende un grupo de proteínas que normalmente están presentes en un estado inactivo. Estas proteínas están organizadas en tres sendas de activación: la senda clásica, la senda de lectina, y la senda alternativa (V. M. Holers, En Clinical Immunology: Principles and Practice, Editorial R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Las moléculas a partir de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas sendas, dando como resultado la formación de complejos de proteasa conocidos como la C3-convertasa y la C5-convertasa. La senda clásica es una cascada dependiente del calcio/magnesio, la cual es normalmente activada mediante la formación de complejos de antígeno-anticuerpo. También se puede activar de una manera independiente del anticuerpo mediante el enlace de la proteína C-reactiva que forma complejo con el ligando, y mediante muchos patógenos, incluyendo bacterias gram-negativas. La senda alternativa es una cascada dependiente del magnesio que se activa mediante el depósito y la activación de C3 sobre ciertas superficies susceptibles (por ejemplo, polisacáridos de la pared celular de levaduras y bacterias, y ciertos materiales biopoliméricos).

15 El factor B puede ser un objetivo adecuado para la inhibición de esta amplificación de las sendas de complemento debido a que su concentración en plasma en los seres humanos es típicamente de aproximadamente 200 microgramos/mililitro (o de aproximadamente 2  $\mu$ M), y se ha demostrado que es una enzima crítica para la activación de la senda de complemento alternativa (P.H. Lesavre y H.J. Müller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis y colaboradores, New Eng. J. Med., 1985; 312: 395-401).

20 La degeneración macular es un término clínico que se utiliza para describir una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central asociada con las anomalías de la membrana de Bruch, el coroides, la retina neural y/o el epitelio del pigmento retinal. En el centro de la retina está la mácula lútea, la cual es de aproximadamente 1/3 a 1/2 centímetro de diámetro. La mácula proporciona la visión detallada, en particular en el centro (la fovea), debido a que los conos tienen una densidad más alta, y debido a la alta proporción de las células ganglionarias a las células foto-receptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionarias, la capa y las células nucleares internas, y las capas plexiformes, se desplazan todos hacia un lado (en lugar de reposar sobre las células foto-receptoras), permitiendo de esta manera iluminar una trayectoria más directa hacia los conos. Debajo de la retina está el coroides, una parte del tracto uveal, y el epitelio pigmentado retinal (RPE), el cual está entre la retina neural y el coroides. Los vasos sanguíneos coroidales proporcionan nutrición a la retina y a sus células visuales.

25 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la forma más prevalente de degeneración macular, está asociada con la pérdida progresiva de agudeza visual en la porción central del campo visual, los cambios en la visión a color, y la adaptación y sensibilidad anormal a la oscuridad. Se han descrito dos manifestaciones clínicas principales de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) como la forma seca o atrófica, y la forma neovascular o exudativa. La forma seca está asociada con la muerte celular atrófica de la retina central o la mácula, la cual se requiere para la visión fina utilizada para las actividades tales como la lectura, conducir, o reconocer caras. Aproximadamente del 10 al 20 % de estos pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) progresan hasta la segunda forma de degeneración macular relacionada con la edad (AMD), conocida como degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular (también referida como degeneración macular relacionada con la edad (AMD) húmeda).

30 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular se caracteriza por el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debajo de la mácula y filtración vascular, lo cual da como resultado el desplazamiento de la retina, hemorragia, y escarificación. Esto da como resultado un deterioro de la vista durante un período de semanas hasta años. Los casos de degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular se originan a partir de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca intermedia o avanzada. La forma neovascular cuenta por el 85 % de la ceguera legal debido a la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular, a medida que los vasos sanguíneos anormales dejan salir fluido y sangre, se forma tejido cicatricial que destruye la retina central.

35 Los nuevos vasos sanguíneos en la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular se derivan usualmente a partir del coroides y son referidos como neovascularización coroidal (CNV). La patogénesis de los nuevos vasos coroidales está mal entendida, pero se piensa que son importantes los factores tales como la inflamación, isquemia, la producción local de los factores angiogénicos. Un estudio publicado sugiere que la neovascularización coroidal (CNV) es causada por la activación del complemento en un modelo de láser de ratón

(Bora P.S., J. Immunol. 2005; 174; 491-497).

La evidencia genética humana implica el involucramiento del sistema de complemento, en particular de la senda alternativa, en la patogénesis de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Se han encontrado asociaciones significativas entre la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y los polimorfismos en el factor de complemento H (CFH) (Edwards AO y colaboradores, Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 421-4; Hageman GS y colaboradores, A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci EUA, 17 de Mayo de 2005; 102(20): 7227-32; Haines JL y colaboradores, Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 419-21; Klein RJ y colaboradores, Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 385-9; Lau LI y colaboradores, Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. Agosto de 2006; 47(8): 3242-6; Simonelli F y colaboradores, Polymorphism p.402Y> H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. Br J Ophthalmol. Septiembre de 2006; 90(9): 1142-5; y Zarepari S y colaboradores, Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. Julio de 2005; 77(1): 149-53), en el factor de complemento B (CFB), y en el complemento C2 (Gold B y colaboradores, Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet. Abril de 2006; 38(4): 458-62, y Jakobsdottir J y colaboradores, C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. PLoS One. 21 de Mayo de 2008; 3(5): e2199), y más recientemente en el complemento C3 (Despriet DD y colaboradores, Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophthalmology. Marzo de 2009; 116(3): 474-480.e2; Maller JB y colaboradores, Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. Octubre de 2007; 39(10): 1200-1, y Park KH y colaboradores, Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. Julio de 2009; 50(7): 3386-93. Publicación Electrónica 21 de Febrero de 2009). Tomadas juntas, las variaciones genéticas en los componentes de la senda alternativa CFH, CFB, y C3 pueden predecir el resultado clínico en casi el 80 % de los casos.

Actualmente no existe ninguna terapia médica probada para la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca, y muchos pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (AMD) neovascular llegan a ser legalmente ciegos a pesar de la terapia actual con agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como Lucentis. Por consiguiente, sería deseable proporcionar agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, y en particular para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

#### Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos que modulan, y de preferencia inhiben, la activación de la senda de complemento alternativa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que modulan, y de preferencia inhiben, la actividad del factor B y/o la activación de la senda de complemento mediada por el factor B. Los moduladores del factor B son de preferencia inhibidores del factor B de alta afinidad que inhiben la actividad catalítica del factor de complemento B, tal como el factor B de primate y en particular el factor B humano.

Los compuestos de la presente invención inhiben o suprimen la amplificación del sistema de complemento causada por la activación de C3 sin importar el mecanismo de activación inicial (incluyendo, por ejemplo, la activación de las sendas clásicas, de lectina, o de las sendas alternativas).

En la presente se describen diferentes realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

Dentro de ciertos aspectos, los moduladores del factor B proporcionados en la presente son los compuestos de la fórmula I, y las sales y tautómeros de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o de las subfórmulas de la misma, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o de las subfórmulas de la misma, y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

La invención proporciona además los compuestos para uso en métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, cuyo método comprende los pasos de identificar un paciente que necesite de la terapia de modulación del complemento y administrar un compuesto de la fórmula (I) o de una subfórmula de la misma. Las enfermedades mediadas por el complemento incluyen las enfermedades oftálmicas (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad temprana o neovascular, y atrofia geográfica), las

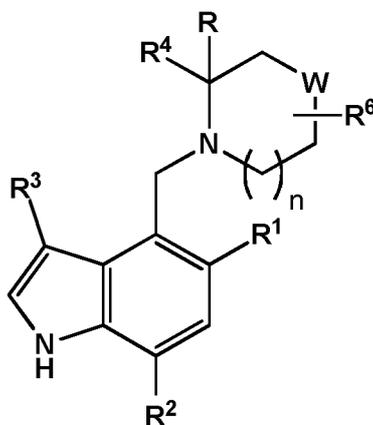
enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis, artritis reumatoide), las enfermedades respiratorias, y las enfermedades cardiovasculares.

Otros aspectos de la invención se discuten en seguida.

Descripción detallada de la invención

5 Como se observa anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que modulan la activación del factor B y/o la transducción de señales del sistema de complemento mediada por el factor B. Estos compuestos se pueden utilizar *in vitro* o *in vivo* para modular (de preferencia inhibir) la actividad del factor B en una variedad de contextos.

10 En una primera realización, la invención proporciona los compuestos de la fórmula I, y las sales y tautómeros de los mismos, los cuales modulan la senda alternativa del sistema de complemento. Los compuestos de la fórmula I están representados por la estructura:



(I)

en donde:

n es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S(O)<sub>p</sub>alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CH<sub>2</sub>NHC(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono u -OCH<sub>2</sub>C(O)R<sup>7</sup>,

20 p es 0, 1 o 2;

R<sup>2</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno;

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>7</sup>, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde el alquilo y halo-alquilo están opcionalmente sustituidos con 0 o 1 hidroxilo;

30 R<sup>4</sup> es fenilo, naftilo o heteroarilo, en donde el heteroarilo es un heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por R<sup>5</sup> y además sustituido por 0 o 1 sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, y ciano-metilo;

35 R<sup>5</sup> es -C(O)R<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -SO<sub>2</sub>NHC(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>m</sub>(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)<sub>2-m</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, halógeno, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de azufre o de oxígeno en el anillo;

m es 0, 1 o 2;

W es O o C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;

5 R<sup>6</sup> se selecciona independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, tomados en combinación, forman un carbociclo espirocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo;

R<sup>7</sup> es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

R<sup>8</sup> es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S; o

10 R<sup>8</sup> es mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino que está insustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R<sup>9</sup> es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de oxígeno o de azufre en el anillo, cuyo heterociclo está opcionalmente sustituido por 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

15 En una segunda realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la primera realización, en donde n es 0 o 1. En ciertos compuestos de la segunda realización, n es 1.

En una tercera realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la primera o de la segunda realización, en donde W es CHR<sup>6</sup> o C(CH<sub>3</sub>)R<sup>6</sup>.

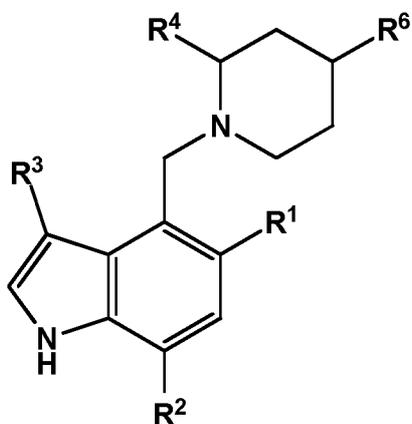
20 En una cuarta realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R<sup>1</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o ciclopropilo.

En una quinta realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde R<sup>2</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En ciertos compuestos de la quinta realización, R<sup>2</sup> es metilo.

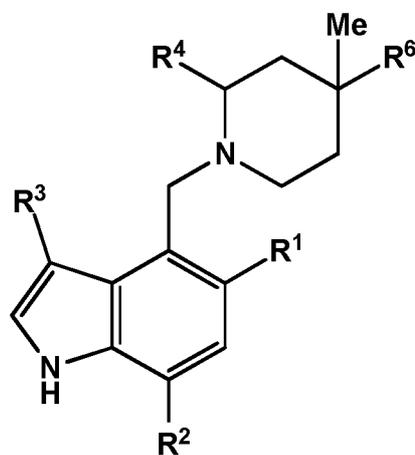
25 En una sexta realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En ciertos compuestos de la sexta realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno, o R<sup>3</sup> es cloro o bromo, o R<sup>3</sup> es metilo. En algunos otros compuestos de la sexta realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En una séptima realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno.

30 En una octava realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde el compuesto está representado por la fórmula (IIa) o (IIb):

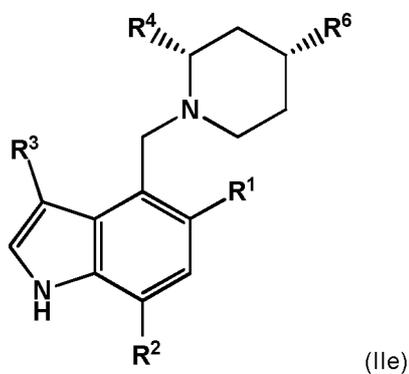
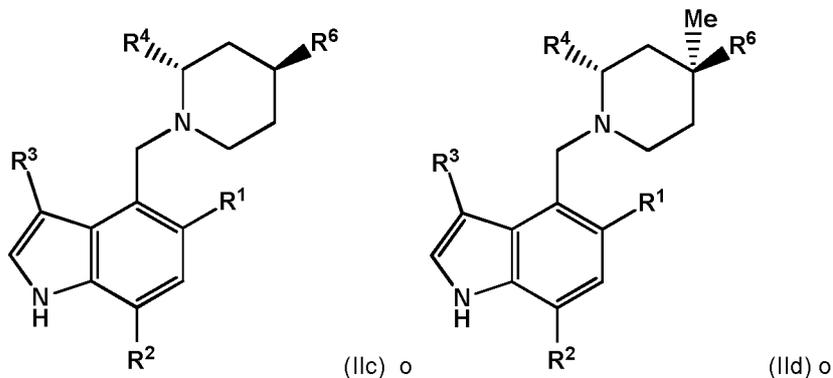


(IIa) o



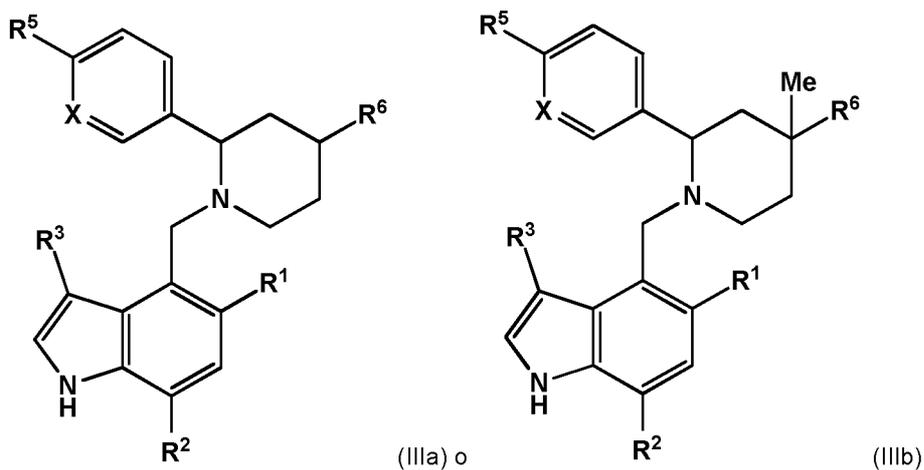
(IIb).

Ciertos compuestos preferidos de la octava realización incluyen los compuestos representados por la fórmula (IIc) (II d) o (IIe):



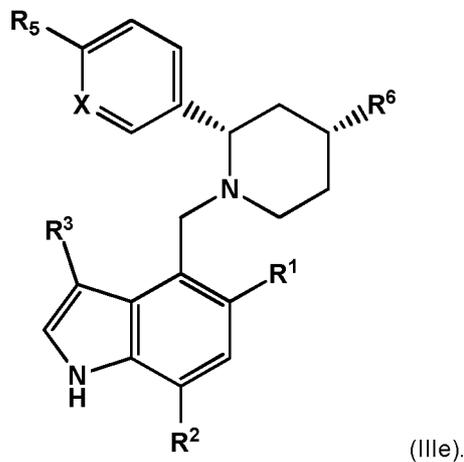
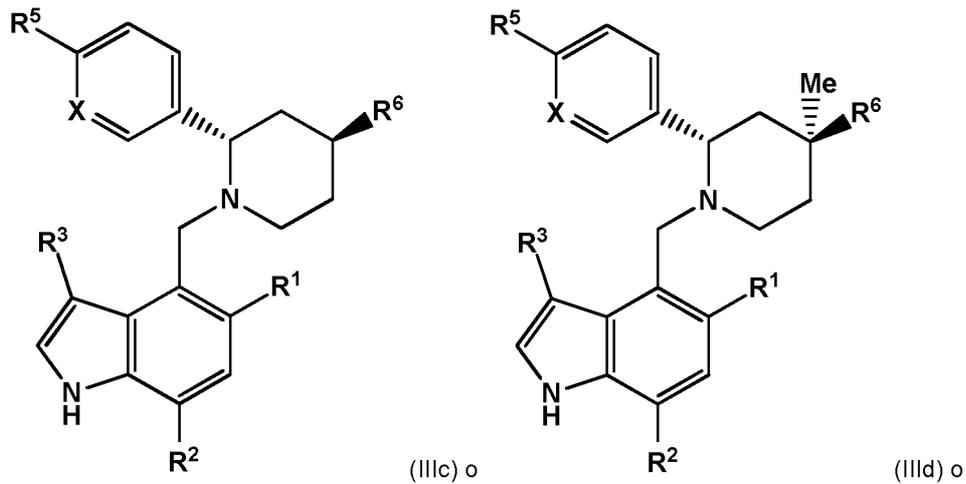
5

En una novena realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde el compuesto está representado por la fórmula (IIIa) o (IIIb):



en donde X es N o CH.

10 Ciertos compuestos preferidos de la novena realización incluyen los compuestos representados por la fórmula (IIIc), (III d) o (IIIe):

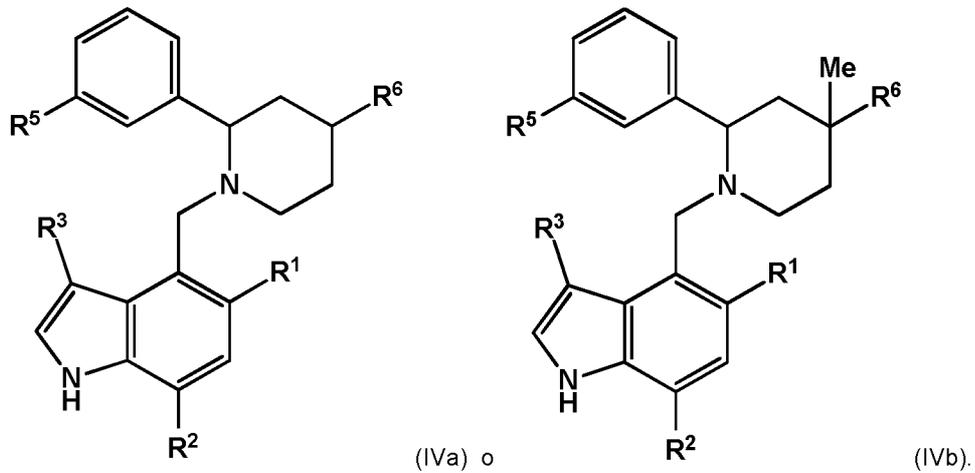


5 En una décima realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde R<sup>4</sup> es piridin-3-ilo que está sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R<sup>5</sup>.

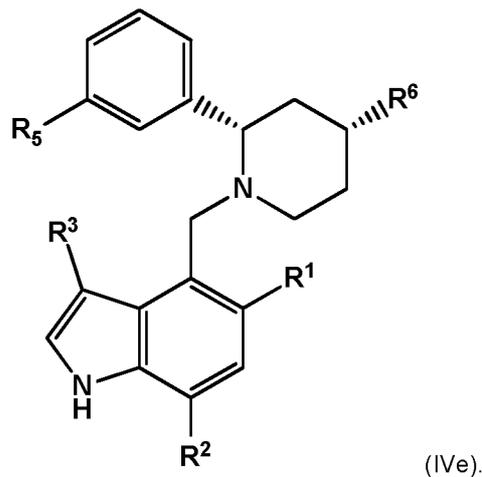
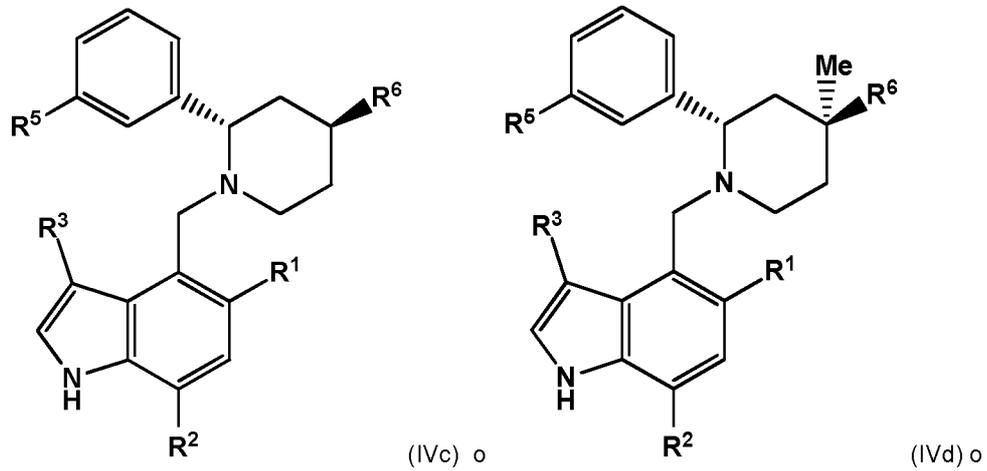
En una undécima realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R<sup>5</sup> y opcionalmente sustituido con flúor, metoxilo, hidroxi-metilo, o hidroxilo.

10 En una duodécima realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R<sup>5</sup>.

15 En una décimo-tercera realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde el compuesto está representado por la fórmula (IVa) o (IVb):



Ciertos compuestos preferidos de la décimo-tercera realización incluyen los compuestos representados por la fórmula (IVc), (IVd) o (IVe):



5

En una décimo-cuarta realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en donde R<sup>5</sup> es CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o tetrazolilo.

En una décimo-quinta realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la realización 1, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- 10 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-4-ol;  
4-((4-metoxi-2-fenilpiperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

## ES 2 655 855 T4

- 5,7-dimetil-4-((2-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;  
1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenil-piperidin-4-il)metanol;  
4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzenosulfonamida;  
3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzenosulfonamida;  
5 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-metilbenzenosulfonamida;  
3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-metilbenzenosulfonamida;  
4-((2-(4-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;  
(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanol;  
5,7-dimetil-4-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;  
10 4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;  
1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-4-amina;  
4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;  
4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;  
4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzamida;  
15 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzamida;  
ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-2-il)benzoico;  
ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoato de metilo;  
ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-2-fluorobenzoico;  
20 ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)pirrolidin-2-il)benzoico;  
ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)picolínico;  
ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-3-metoxibenzoico;  
ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;  
25 5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;  
ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)morfolin-3-il)benzoico;  
ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)nicotínico;  
ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-propoxipiperidin-2-il)benzoico;  
30 ácido 4-(4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-3-metilbenzoico;  
ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-5-metilpiperidin-2-il)benzoico;  
ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etilpiperidin-2-il)benzoico;  
ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)acético;  
35 ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)acético;  
ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)picolínico;  
ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico;
- ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)azepan-2-il)benzoico;
- 4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;
- 5 4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;
- ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-1-naftoico;
- ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- 2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-4-il)acetonitrilo;
- 10 ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzoico;
- ácido 4-(4-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido 5-(4-etoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)picolínico;
- ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4,4-dimetilpiperidin-2-il)benzoico;
- 4-(4-etoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzonitrilo;
- 15 ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido 4-(4-etoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoico;
- ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;
- ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;
- 20 ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoico;
- ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;
- ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;
- ácido 4-(5-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- 4-(5-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;
- 25 ácido 4-(5-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido 4-(5-hidroxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-*N*-metil-2-fenilpiperidin-4-amina;
- (4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanamina;
- (4-(4-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanol;
- 30 4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;
- 3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;
- (3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanol;
- (4-((2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-4-etoxipiperidin-1-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;
- 4-(4-etoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-(metilsulfonil)benzamida;
- 35 4-(4-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-metilbenzamida;
- 4-(4-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N,N*-dimetilbenzamida;
- (4-(4-metoxi-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)(morfolino)metanona;

*N*-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;  
 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxietil)benzamida;  
*N*-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)sulfonyl)acetamida;  
 ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-azaespiro[2.5]octan-5-il)benzoico;

- 5 ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzoato de etilo;  
 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoato de etilo;  
 y las sales, los estereoisómeros y los tautómeros de los mismos.

10 En una décimo-sexta realización, la invención proporciona los compuestos, las sales de los mismos y los tautómeros de los mismos de la realización 1, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (-)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-4-ol (diastereómero-2);  
 (±)-4-((4-metoxi-2-fenilpiperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diastereómero-1);  
 (-)-4-((4-metoxi-2-fenilpiperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol (diastereómero-2);  
 (±)-5,7-dimetil-4-((2-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;
- 15 (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenil-piperidin-4-il)metanol (diastereómero-1);  
 (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenil-piperidin-4-il)metanol (diastereómero-2);  
 (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzenosulfonamida;  
 (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzenosulfonamida;  
 (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-metilbenzenosulfonamida;
- 20 (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-metilbenzenosulfonamida;  
 (±)-4-((2-(4-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;  
 (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-2-il)metanol;  
 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanol;  
 (±)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;
- 25 (±)-4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;  
 (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-4-amina (diastereómero-1);  
 (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-4-amina (diastereómero-2);  
 (±)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;  
 (±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;
- 30 (±)-4-(rel-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzamida;  
 (±)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzamida (diastereómero solo);  
 ácido (±)-4-(rel-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido (±)-4-(rel-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido (±)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- 35 4-(rel-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoate de (±)-metilo;  
 4-(rel-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoate de (±)-metilo;  
 ácido (-)-(S)-4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-2-fluorobenzoico;

- ácido (-)-(S)-4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido (±)-4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)pirrolidin-2-il)benzoico;
- ácido (-)-(S)-5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)picolínico;
- ácido (-)-(S)-4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-3-metoxibenzoico;
- 5 ácido (-)-(S)-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- (±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;
- (±)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;
- ácido (+)-(S)-3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido (-)-(R)-4-(4-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)morfolin-3-il)benzoico;
- 10 ácido (-)-(S)-6-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)nicotínico;
- ácido (-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-propoxipiperidin-2-il)benzoico;
- ácido (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido (±)-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-3-metilbenzoico;
- ácido (±)-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-5-metilpiperidin-2-il)benzoico (diastereómero solo);
- 15 ácido (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico);
- ácido (±)-2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)acético;
- ácido (±)-2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)acético;
- ácido (±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)picolínico;
- ácido (±)-2-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)tiazol-4-carboxílico;
- 20 ácido (±)-2-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;
- ácido (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido (±)-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)azepan-2-il)benzoico;
- (-)-(S)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;
- (-)-(S)-4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;
- 25 ácido (±)-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-1-naftoico;
- ácido 4-((2*S*)-1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)piperidin-2-il)benzoico (diastereómero-1);
- ácido ácido (±)-2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido (±)-4-(6-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-azaespiro[2.5]octan-5-il)benzoico;
- ácido (±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- 30 (±)-2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-4-il)acetonitrilo (diastereómero-1);
- ácido (+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzoico;
- ácido (-)-4-((2*R*,4*S*)-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzoico;
- ácido (+)-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- ácido (-)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- 35 ácido (-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)picolínico;
- ácido (+)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)picolínico;
- ácido (+)-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4,4-dimetilpiperidin-2-il)benzoico;

- ácido (-)-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4,4-dimetilpiperidin-2-il)benzoico;  
 (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzonitrilo;  
 (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;  
 ácido (+)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;
- 5 ácido (-)-4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 ácido (+)-4-((2*S*,4*S*)-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il))benzoico;  
 ácido (-)-4-((2*R*,4*R*)-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il))benzoico;  
 ácido (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoico;
- 10 ácido (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;
- 15 ácido (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido (±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico (diastereómero-1);  
 (±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida (diastereómero-1);  
 ácido (±)-4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico (diastereómero-2);  
 ácido (±)-4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico (diastereómero-1);
- 20 ácido (±)-4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico (diastereómero-2);  
 (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-*N*-metil-2-fenilpiperidin-4-amina-(diastereómero-1);  
 (±)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-*N*-metil-2-fenilpiperidin-4-amina (diastereómero-2);  
 (±)-(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanamina;  
 (4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanol;
- 25 (±)-4-((2-(3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;  
 (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;  
 (±)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanol;  
 (±)-(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-4-etoxipiperidin-1-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;  
 (+)-4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-(metilsulfonil)benzamida;
- 30 4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-metilbenzamida;  
 4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N,N*-dimetilbenzamida;  
 (4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)(morfolino)metanona;  
*N*-(2-hidroxietil)-4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;  
 4-((2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-(2-metoxietil)benzamida;
- 35 (±)-*N*-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)sulfonil)acetamida;  
 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzoate de etilo;  
 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoate de etilo;

y las sales, los estereoisómeros y los tautómeros de los mismos.

En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III o IV, o de una subfórmula de las mismas.

- 5 En otra realización, se proporcionan combinaciones, en particular combinaciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III o IV, o de una subfórmula de las mismas.

10 En otra realización, se proporcionan métodos para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de las fórmulas I, II, III o IV, o de una subfórmula de las mismas.

En todavía otras realizaciones, se proporcionan métodos para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas.

- 15 En otra realización, se proporcionan métodos para el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas.

20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas, para utilizarse en la preparación de un medicamento, y más particularmente para utilizarse en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento o por la activación de la senda alternativa del complemento. En algunos otros aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, o de una subfórmula de las mismas, en el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento.

25 En una realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), (Ia), o de las subfórmulas de la misma, o de cualquiera de los compuestos específicamente dados a conocer de la invención, y uno o más agentes terapéuticamente activos (de preferencia seleccionados a partir de aquéllos enlistados más adelante).

30 Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural, y *viceversa*.

35 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado o no ramificado, completamente saturado, que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares.

40 Como se utiliza en la presente, el término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define anteriormente en la presente, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Comprende de 1 a 20 átomos de carbono, A menos que se disponga de otra manera, alquileo se refiere a las fracciones que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno normal, isopropileno, butileno normal, butileno secundario, isobutileno, butileno terciario, pentileno normal, isopentileno, neopentileno, hexileno normal, 3-metil-hexileno, 2,2-dimetil-pentileno, 2,3-dimetil-pentileno, heptileno normal, octileno normal, nonileno normal, decileno normal, y similares.

45 Como se utiliza en la presente, el término "halo-alquilo" se refiere a un alquilo como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se definen en la presente. El halo-alquilo puede ser monohalo-alquilo, dihalo-alquilo o polihalo-alquilo, incluyendo perhalo-alquilo. Un monohalo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihalo-alquilo y polihalo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el polihalo-alquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

55 El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 20 átomos de carbono en la porción

del anillo. Típicamente, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 20 átomos de carbono.

Adicionalmente, el término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sustituyente aromático, el cual puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre sí.

5 Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidro-naftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluoro-metilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, fenilo, y heterociclilo.

10 Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en donde el alquilo se define anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi-, y similares. Típicamente, los grupos alcoxilo tienen de aproximadamente 1 a 7, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.

15 Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, saturado o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, y contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

20 El término "heterociclilo" se refiere además a los grupos heterocíclicos, como se definen en la presente, sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en los siguientes:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- 25 (c) halógeno;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;
- (f) alcoxilo;
- (g) cicloalquilo;
- 30 (h) carboxilo;
- (i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- 35 (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O-;
- 40 (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxilo;
- (t) alquil-S-;
- (u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoilo;

(w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno.

5 Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tri-cíclicos, saturados o insaturados de 3 a 12 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono del anillo, o entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alquil-C(O)-, acil-amino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquil)<sub>2</sub>N-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, sulfamido, y heterociclilo. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidro-indilo, tetrahidro-naftilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, bi-ciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-tri-metil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo, y similares. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, un monociclo de 5 a 7 miembros, o un biciclo de 8 a 10 miembros), o un sistema de anillos de 5 a 7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de arilo, cicloalifático, o heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridínilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenantrolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, o 4-tieno-[2,3-b]-furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7H-pirazino-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo-[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido-[2,3-d]-o-oxazínilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino-[2,3-d]-piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo-[2,1-b]-tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo-[3,4-c]-cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, u 11-4H-pirido-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo-[1,2-b][1,2,4]-triazínilo, 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapínilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazínilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrollo-[1,2-b][2]-benzazapínilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de los grupos que consisten en los siguientes:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halógeno;

(d) oxo, es decir, =O;

50 (e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;

(f) alcoxilo;

(g) cicloalquilo;

(h) carboxilo;

(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente

de oxígeno;

- (j) alquil-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- 5 (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- 10 (r) aril-S-;
- (s) ariloxilo;
- (t) alquil-S-;
- (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoilo;
- 15 (w) aril-alquil-; y
- (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno;

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

- 20 Como se utiliza en la presente, el término "opcionalmente sustituido", a menos que se especifique de otra manera, se refiere a un grupo que está insustituido o está sustituido por uno o más, típicamente 1, 2, 3 o 4, sustituyentes que no sean de hidrógeno adecuados, cada uno de los cuales se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- 25 (c) halógeno;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;
- (f) alcoxilo;
- (g) cicloalquilo;
- 30 (h) carboxilo;
- (i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- 35 (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O-;

- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxilo;
- (t) alquil-S-;
- 5 (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil-; y
- (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno;
- 10 Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en el arreglo y en la configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por
- 15 consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden superponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. El uso de "rel" indica que se conoce la orientación diaestereomérica pero no la estereoquímica absoluta. Por ejemplo, el apelativo "*rel*-2S,4S", como se utiliza en la presente, indica que la estereoquímica relativa en las
- 20 posiciones 2 y 4 es cualquiera de 2S,4S o en la alternativa 2R,4R. No se ha determinado la estereoquímica absoluta, pero la rotación óptica y/o las condiciones de cromatografía quiral indicarán cuál isómero está presente. "Diaestereoisómeros" son los estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se
- 25 puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D o el tiempo de retención en la separación mediante cromatografía quiral. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes
- 30 asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, o con el signo (+) o (-). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando
- 35 sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

- Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticas aceptables". El
- 40 término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

- 45 Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

- Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfo-salicílico, y similares.
- 50

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas

incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/ bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poli-galacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfo-salicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-4-((2S,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (+)-ácido 4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-

il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el ácido 4-((2S,4S)(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/ clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el 4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/ sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/ yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente

invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona el (+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenato, trifluoro-acetato o xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de adición de ácido alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónico, de ácido bencen-sulfónico, o de ácido bencen-sulfónico sustituido por mono-, di- o tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes los isótopos radioactivos, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un compuesto de  $^{18}\text{F}$  o marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y las sales de los mismos, se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los Ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67.5 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82.5 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6333.3 (95 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6466.7 (97 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633.3 (99.5 % de incorporación de deuterio).

En ciertas realizaciones, la deuteración selectiva de los compuestos de la fórmula (I) incluye la deuteración de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$  y/o  $\text{R}^6$ , por ejemplo, cuando cualquiera de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$  y/o  $\text{R}^6$  son metilo, metoxilo, o etoxilo, el residuo de alquilo está de preferencia deuterado, por ejemplo,  $\text{CD}_3$ ,  $\text{OCD}_3$  u  $\text{OC}_2\text{D}_5$ , o cuando  $\text{R}^3$  es alcanóilo, por ejemplo,  $\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ .

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en general mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos, inherentemente o por diseño, con los solventes (incluyendo agua). Por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, sulfóxido de dimetilo, acetona y otros solventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contengan grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con los formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos aliviar parcialmente, inhibir, prevenir, y/o mitigar una condición o un trastorno o una enfermedad o un proceso biológico (por ejemplo, la regeneración del tejido y la reproducción) (i) mediado por el factor B, o (ii) asociado con la actividad del factor B, o (iii) caracterizado por una actividad (normal o anormal) de la senda alternativa del complemento; o (2) reducir o inhibir la actividad del factor B; o (3) reducir o inhibir la expresión del factor B; o (4) reducir o inhibir la activación del sistema de complemento, y en particular reducir o inhibir la generación de C3a, iC3b, C5a o el complejo de ataque de membrana generado por la activación de la senda alternativa del complemento. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad del factor B y/o la senda alternativa del complemento; o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión del factor B y/o la senda alternativa del complemento. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" es como se ilustra en la realización anterior para el factor B y/o para la senda alternativa del complemento.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición", o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" tratamiento, si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el", y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en la presente,

pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

5 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 %, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 % en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E).

De acuerdo con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

15 Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos diaestereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

20 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluolil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC), utilizando un adsorbente quiral.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

30 Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

45 Se pueden preparar sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sales, de una manera conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como las sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en

este campo. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

5 Las mezclas de isómeros que se puedan obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por los expertos en este campo en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, mediante re-cristalización, y/o mediante separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

10 Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente y posteriormente en la presente.

15 Todos los pasos de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo en las condiciones de reacción que sean conocidas por los expertos en este campo, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, por costumbre, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma de H<sup>+</sup>, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 250°C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 250°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

20 En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo los diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo, racematos o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, de una manera análoga a los métodos descritos bajo "Pasos Adicionales del Proceso".

30 Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos del ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metil-ciclohexano, o las mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o división.

40 Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

45 La invención se refiere también a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

50 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona de experiencia normal en la técnica (Houben-Weyl 4<sup>a</sup> Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

55 Aspectos sintéticos generales

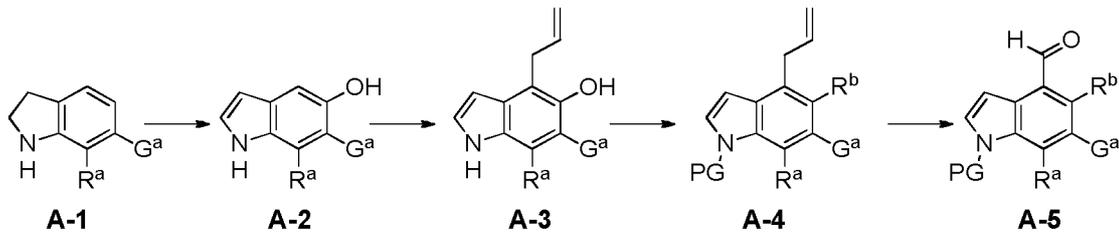
Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

Los compuestos, tales como A-5, en donde PG es un grupo protector (de preferencia Boc o Ts), R<sup>a</sup> es halógeno o alquilo, y R<sup>b</sup> es alcoxilo, y G<sup>a</sup> es hidrógeno o flúor, se pueden preparar mediante el método general ilustrado en el esquema 1.

5

Esquema 1



10 La transformación de la indolilina A-1 hasta el 5-hidroxi-indolilina correspondiente A-2 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con nitrosodisulfonato de potasio, de preferencia en una mezcla de solventes de acetona/regulador acuoso a un pH = 7 ya sea a 0°C o bien a temperatura ambiente. El grupo hidroxilo del A-2 se puede alquilar entonces utilizando una reacción de tipo Mitsunobu con alcohol alílico en un solvente adecuado, tal como tolueno. El producto se puede convertir entonces hasta los derivados de C-alilo, tales como el A-3, mediante una reconfiguración sigmatrópica térmicamente promovida a temperaturas de entre 200°C y 250°C sin el uso de un solvente. El compuesto A-3 se puede hacer reaccionar entonces con alcoholes (por ejemplo, MeOH, BnOH), utilizando condiciones de tipo Mitsunobu, permitiendo la diferenciación en R<sup>b</sup>. La protección subsiguiente del nitrógeno del indol empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, o de una manera alternativa, con Boc<sub>2</sub>O, en la presencia de una cantidad catalítica de DMAP, puede proporcionar compuestos tales como el A-4. La isomerización del doble enlace del A-4 se puede llevar a cabo por medio del tratamiento con Pd(OAc)<sub>2</sub> en alcohol hexafluoro-isopropílico (HFIPA). La disociación de la olefina se puede efectuar entonces mediante la reacción con tetraóxido de osmio y peryodato de sodio para proporcionar el A-5.

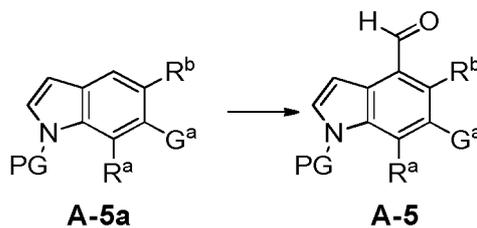
15

20

De una manera alternativa, los compuestos, tales como el A-5, en donde PG es un grupo protector (de preferencia Boc), R<sup>a</sup> es alquilo, R<sup>b</sup> es alcoxilo, y G<sup>a</sup> es hidrógeno, también se pueden preparar mediante la formilación del indol A-5a utilizando reactivos de tipo Vilsmeier, tales como cloruro de *N*-(cloro-metilen)-*N*-metil-benzenaminio en acetonitrilo, a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente, como se muestra en el esquema 1b.

25

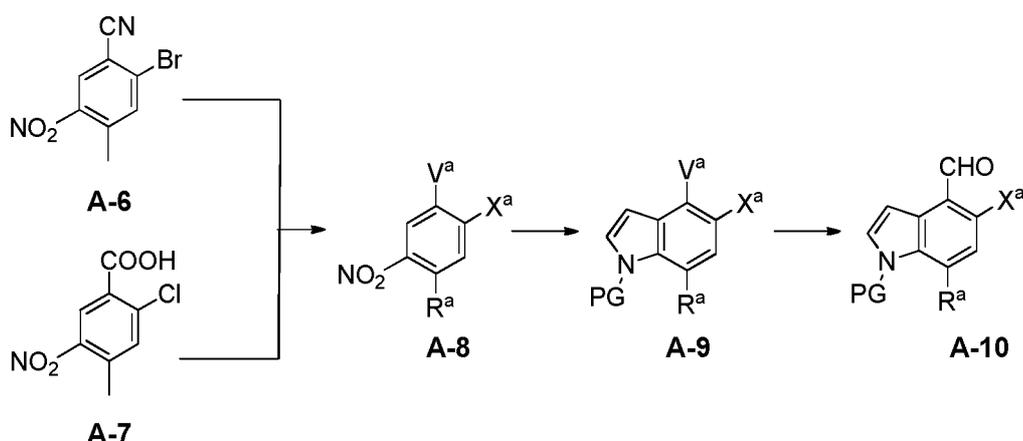
Esquema 1b



30

Los compuestos, tales como el A-10, en donde X<sup>a</sup> es Cl, Br, o SMe, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 2:

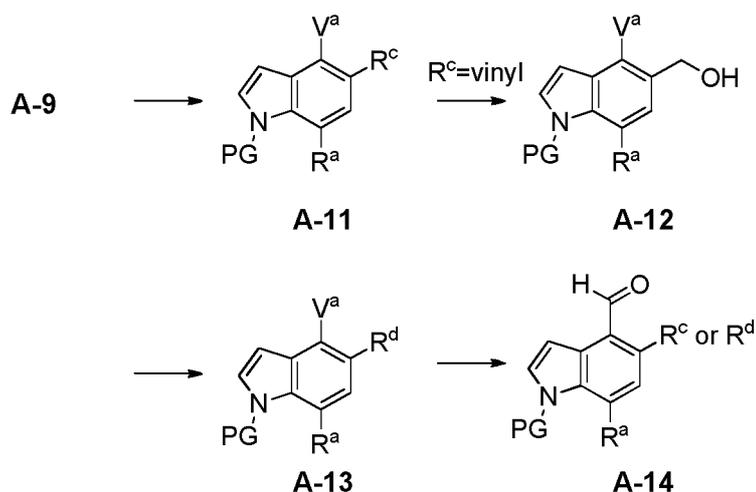
Esquema 2



La sustitución aromática nucleofílica de A-6 (CAS: 1202858-65-8) se puede lograr mediante tiometóxido de sodio en N,N-dimetil-formamida (DMF) a 60°C, para proporcionar el 8 (X<sup>a</sup> = SMe). De una manera alternativa, el A-7 (CAS: 101580-96-5) se puede transformar en el A-8 (X<sup>a</sup> = Cl, V<sup>a</sup> = CH<sub>2</sub>OTHP), mediante una reducción empleando 1,1,1-tricloro-2-metil-propan-2-il-carbonocloridato y NaBH<sub>4</sub>, seguida por la protección del hidroxilo resultante con 3,4-dihidro-2H-pirano en la presencia de TsOH. La transformación del A-8 (V<sup>a</sup> es cualquiera de CN o CH<sub>2</sub>-OTHP) hasta el indol A-9 se puede lograr mediante la reacción de Bartoli utilizando bromuro de vinil-magnesio en tetrahidrofurano (THF) a temperaturas en el intervalo de -78°C hasta la temperatura ambiente, seguida por la protección del indol. La protección se puede efectuar empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, o de una manera alternativa, la protección se puede llevar a cabo con Boc<sub>2</sub>O en la presencia de una cantidad catalítica de DMAP. Se puede tener acceso al aldehído A-10 cuando V<sup>a</sup> = CN, mediante la reducción con DIBAL, seguida por hidrólisis ácida, de preferencia empleando HCl acuoso. De una manera alternativa, cuando V<sup>a</sup> = CH<sub>2</sub>OTHP, se puede tener acceso al A-10 mediante la desprotección del grupo protector THP por medio de la hidrólisis mediada por ácido, de preferencia empleando TsOH en EtOH, seguida por oxidación, de preferencia utilizando MnO<sub>2</sub> o complejo de SO<sub>2</sub>-piridina.

Los compuestos, tales como el A-14, en donde R<sup>c</sup> es alquilo y R<sup>d</sup> es CH<sub>2</sub>O-alquilo o CH<sub>2</sub>-ftaloílo, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 3:

Esquema 3

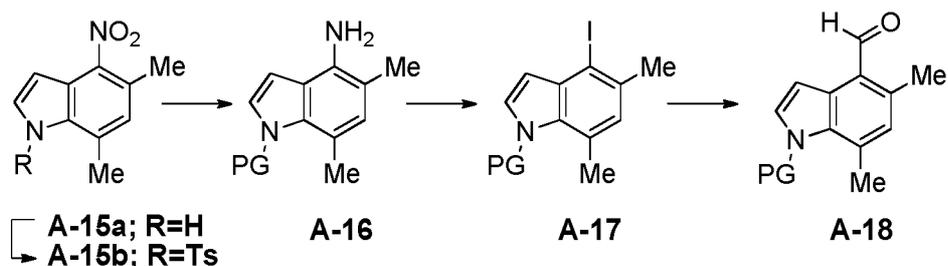


El indol A-9 (X<sup>a</sup> = Cl o Br, V<sup>a</sup> = CN o CH<sub>2</sub>OTHP) se puede transformar hasta el A-11, en donde R<sup>c</sup> = alquilo o vinilo, utilizando un acoplamiento de Suzuki con un boronato apropiado (tal como los trifluoro-boratos de alquilo o el complejo de 2,4,6-trivinil-ciclotrioxano-piridina). De una manera alternativa, se puede utilizar un acoplamiento de tipo Negishi empleando un haluro de alquil-zinc en lugar de la reacción de Suzuki. El A-11 (R<sup>c</sup> = vinilo) se puede transformar adicionalmente en el A-12 mediante una dihidroxilación de preferencia empleando la ADMix-α, seguida por la disociación oxidativa utilizando NaIO<sub>4</sub> y la reducción del aldehído resultante con NaBH<sub>4</sub>. La alquilación del grupo

hidroxilo del A-12 se puede lograr mediante una desprotonación con una base apropiada, de preferencia NaH, y la reacción con un electrófilo apropiado, tal como MeI o SEM-Cl, para proporcionar el A-13. De una manera alternativa, el A-12 se puede someter a una reacción de Mitsunobu con ftalimida. Finalmente, los indoles de tipo A-13 se pueden convertir hasta el A-14 de acuerdo con el esquema 2 (es decir, A-9 → A-10).

- 5 El aldehído, tal como el A-18, se puede preparar como se describe en el esquema 4:

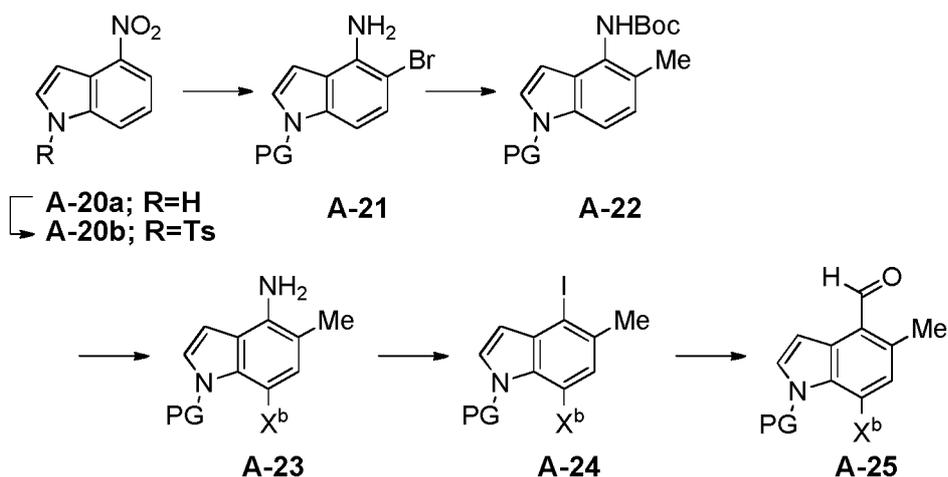
Esquema 4



- 10 El indol A-15a (CAS: 1190314-35-2) se puede proteger empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, para proporcionar el A-15b. La reducción de la funcionalidad de nitró, de preferencia empleando un metal de zinc en una mezcla de solventes de EtOAc/MeOH, puede proporcionar la anilina A-16, la cual se puede convertir hasta el yoduro A-17 después del tratamiento con NaNO<sub>2</sub>, seguido por I<sub>2</sub>. El tratamiento del A-17 con butil-litio en la presencia de N,N-dimetil-formamida (DMF) puede proporcionar el aldehído A-18.

- 15 Los compuestos tales como el A-25, en donde X<sup>b</sup> = Cl o Br, se pueden preparar mediante la secuencia descrita en el esquema 5:

Esquema 5



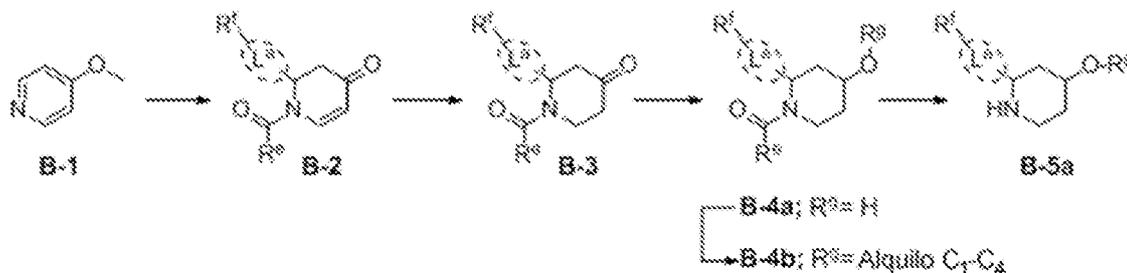
- 20 El indol A-20a (CAS: 4769-97-5) se puede proteger empleando TsCl y una base apropiada, de preferencia NaH, para proporcionar el A-20b. La reducción de la funcionalidad de nitró del A-20b, de preferencia empleando metal de zinc en una mezcla de solventes de EtOAc/MeOH, seguida por bromación, de preferencia con NBS, puede proporcionar el A-21. La protección con Boc de la anilina A-21, seguida por el acoplamiento de Suzuki utilizando metil-trifluoro-borato de potasio, puede proporcionar el A-22. La desprotección mediada por ácido del grupo Boc del A-22, seguida por halogenación utilizando NBS o NCS, puede proporcionar los haluros de tipo A-23. La transformación de la anilina A-23 hasta el aldehído A-25 se puede llevar a cabo de acuerdo con el esquema 4 (es decir, A-17 → A-18).

Los compuestos, tales como B-5a, en donde R<sup>f</sup> es H, F, Cl, Br, SMe, o CN; y R<sup>g</sup> = H o alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono; y  $L^a$  es un grupo arilo opcionalmente sustituido con  $-R^f$ ; se pueden preparar mediante el método general ilustrado en el esquema 6:

Esquema 6

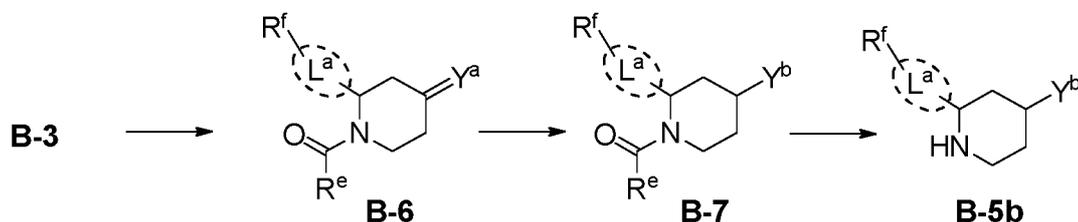
5



La 4-metoxipiridina B-1 se puede transformar hasta el compuesto B-2, en donde  $R^e$  es un grupo alcoxilo (de preferencia  $-OPh$ ,  $-OBn$  u  $-OtBu$ ), mediante la N-acilación *in situ* con un clorofornato, tal como clorofornato de bencilo o fenilo, seguida por la adición de un haluro de arilo-magnesio, y la subsiguiente hidrólisis mediada por ácido, de preferencia empleando HCl acuoso. De una manera alternativa, el B-2, cuando  $R^e = OtBu$ , se puede sintetizar mediante la siguiente secuencia: La reacción del B-1 con clorofornato de fenilo; el tratamiento con un reactivo de arilo de Grignard para instalar el  $L^a$ ; el tratamiento con  $KOtBu$  para convertir el clorofornato de fenilo hasta el grupo protector de Boc; y entonces la hidrólisis mediada por ácido para revelar la cetona. El doble enlace de B-2 se puede someter entonces a una reducción utilizando una elección adecuada de los reactivos tales como L-Selectride®, o un metal de reducción tal como zinc, para proporcionar la cetona B-3. La reducción también se puede efectuar mediante la hidrogenación sobre Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno presurizada en el intervalo de hasta 20 bar. Entonces el B-3 se puede convertir hasta el alcohol correspondiente B-4a ( $R^g = H$ ) empleando un reactivo reductor, tal como  $NaBH_4$  o  $LiBH_4$ . La alquilación del B-4a se puede lograr mediante la reacción con un electrófilo, tal como MeI o EtI, en la presencia de una base, tal como NaH, en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetil-formamida, para proporcionar el B-4b ( $R^g =$  alquilo de 1 a 4 átomos de carbono). Finalmente, la desprotección del B-4a y el B-4b puede proporcionar el B-5a empleando condiciones tales como hidrólisis básica acuosa ( $R^e = OPh$ ), hidrogenación catalítica ( $R^e = OBn$ ), o el tratamiento con ácido ( $R^e = OtBu$ ).

Los compuestos, tales como el B-5b, en donde  $Y^b$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CN$  o  $NH-Cbz$ ; se pueden preparar mediante el método general ilustrado en el esquema 7:

Esquema 7

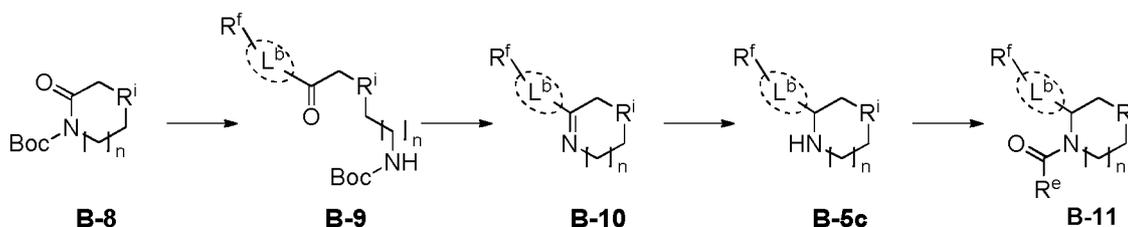


El B-3 puede someterse a una reacción de tipo Wittig utilizando un haluro de alquil-fosfonio, tal como bromuro de metil-trifenil-fosfonio ( $Y^a = CH_2$ ), bromuro de etil-trifenil-fosfonio ( $Y^a = CHCH_3$ ), o una reacción de tipo Horner-Wadsworth-Emmons, empleando ciano-metil-fosfonato de dietilo ( $Y^a = CHCN$ ), para proporcionar el B-6. El B-6, cuando  $Y^a = CH_2$ , puede someterse a una borohidratación empleando 9-BBN, seguida por el tratamiento con peróxido de hidrógeno, para proporcionar el B-7 ( $Y^b = CH_2OH$ ). En adición, la hidrogenación del B-6, cuando  $Y^a = CHCH_3$  o  $CHCN$ , puede proporcionar el B-7 ( $Y^b = CH_2CH_3$  o  $CH_2CN$ , respectivamente), el cual puede ser una mezcla de diaestereómeros. De una manera alternativa, el compuesto B-7 (cuando  $Y^b = NHCbz$ ) se puede obtener mediante una condensación del B-3 con sulfínil-amida de terbutilo, en la presencia de un reactivo de deshidratación, tal como  $Ti(OiPr)_4$  o  $Zr(OtBu)_4$ , seguida por una reducción de la sulfínil-imina con  $NaBH_4$ . La sulfínil-amida resultante se puede tratar entonces con un ácido apropiado, tal como HCl en metanol (MeOH), para proporcionar la amina primaria

correspondiente, la cual se puede hacer reaccionar entonces con Cbz-Cl para proporcionar el B-7 ( $Y^b = \text{NHCbz}$ ). La transformación a partir del B-7 al B-5b se puede lograr mediante los métodos convencionales, como se menciona anteriormente (por ejemplo, B-4 a B-5a).

- 5 De una manera alternativa, los compuestos, tales como B-11 y B-5c, en donde:  $L^b = L^a$ , o un heterociclo que está opcionalmente sustituido con  $R^f$ ;  $R^i = -\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{OTBDPS})-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ , o  $-\text{C}(\text{Me})_2-$ ; y  $n = 0$  o  $1$ ; se pueden preparar de acuerdo con el esquema 8a:

Esquema 8a

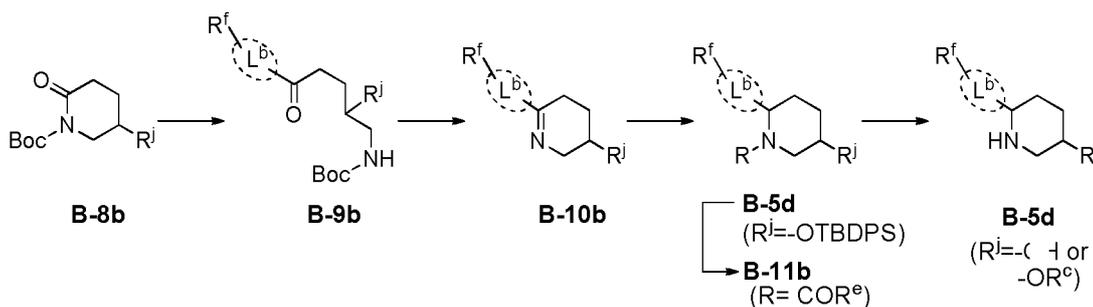


- 10 El B-8 se puede hacer reaccionar con los reactivos de Grignard apropiados, tales como el bromuro de (4-(tiometil)-fenil)-magnesio, para proporcionar el B-9. La desprotección del grupo Boc del B-9 se puede lograr mediante el tratamiento con un ácido adecuado y un solvente, tal como HCl en dioxano. La subsiguiente deshidratación empleando un reactivo, tal como  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , puede proporcionar la imina cíclica correspondiente B-10. De una manera alternativa, se puede tener acceso al B-10 directamente mediante el tratamiento del B-9 con TMSOTf en la presencia de 2,6-lutidina. El B-10 se puede reducir entonces empleando reactivos tales como  $\text{NaBH}_4$ , para proporcionar el B-5c.

- 15 Los compuestos, tales como el B-5c, cuando  $R^i = -\text{CH}(\text{OTBDPS})-$ , se pueden transformar entonces hasta el alcohol correspondiente (B-11 cuando  $R^i = -\text{CH}(\text{OH})-$ ) como sigue: la protección del nitrógeno con un grupo apropiado, tal como Boc o Cbz; la desprotección del grupo TBDPS mediante el tratamiento con un anión de fluoruro nucleofílico, de preferencia por medio del uso de TBAF en tetrahidrofuran (THF), o mediante hidrólisis con HCl en MeOH; y entonces mediante los métodos descritos en el esquema 6 (por ejemplo, B-4a a B-5a), para liberar la amina.

- 20 De una manera alternativa, los compuestos, tales como B-11b y B-5d, en donde:  $R^i = \text{OTBDPS}$  u  $\text{OR}^g$ ; se pueden preparar de acuerdo con el esquema 8b:

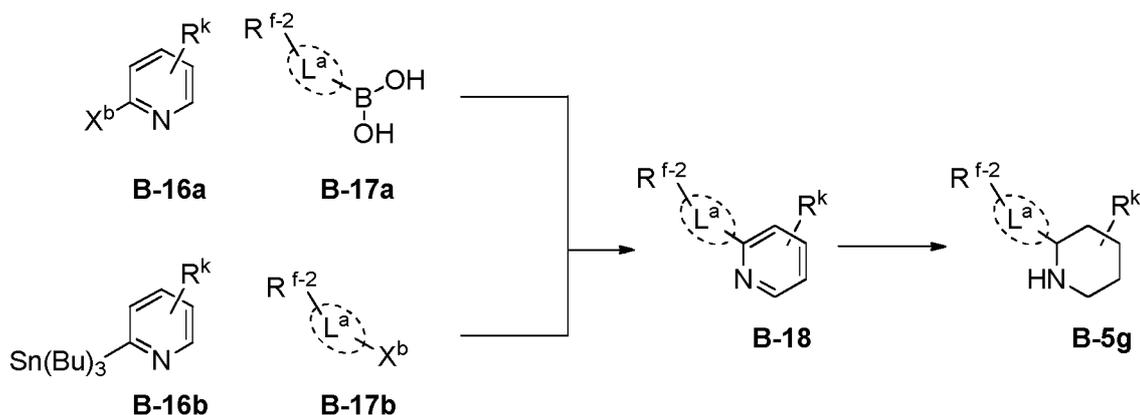
Esquema 8b



- 25 El B-8b (cuando  $R^i = \text{CH}(\text{OTBDPS})$ ) se puede hacer reaccionar con los reactivos de Grignard apropiados, tales como bromuro de (4-ciano-fenil)-magnesio, para proporcionar el B-9b. La desprotección del grupo Boc del B-9b, seguida por la formación de imina, se puede lograr mediante el tratamiento con TMSOTf en la presencia de 2,6-lutidina, para proporcionar el B-5d ( $R^i = \text{OTBDPS}$ ), el cual entonces se puede transformar hasta el B-11b. El B-11b (cuando  $R^i = \text{OTBDPS}$ ) se puede transformar entonces hasta el B-5d (en donde  $R^i = \text{OH}$ , o  $\text{OR}^g$ ) mediante los métodos convencionales descritos en el esquema 6.

- 30 Los compuestos, tales como B-4a o B-11, se pueden transformar hasta el diaestereómero correspondiente, como se muestra en el esquema 9. Se debe observar que la estereoquímica relativa mostrada en el esquema 9 está destinada para propósitos ilustrativos solamente, y no especifica una configuración absoluta particular. Típicamente, las reacciones proporcionan una mezcla de diaestereómeros en términos generales con un diaestereómero en exceso del otro.

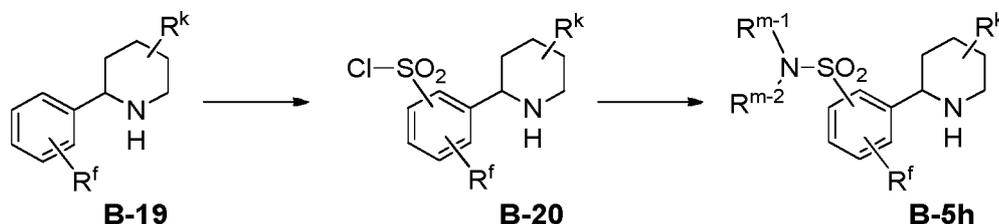




Los compuestos de tipo B-16a (cuando  $X^b = \text{Cl}, \text{Br}$  o  $\text{I}$ ) se pueden hacer reaccionar con un boronato orgánico apropiadamente sustituido (B-17a), utilizando condiciones de reacción de tipo Suzuki, para proporcionar el B-18. De una manera alternativa, el B-18 se puede preparar a partir de los compuestos de tipo B-16b y B-17b por medio del método de acoplamiento de tipo Stille. Una reducción del anillo de piridina del B-18 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con un catalizador, tal como  $\text{PtO}_2$ , bajo una atmósfera de hidrógeno, en un solvente adecuado, tal como metanol, en la presencia de un ácido, tal como  $\text{HCl}$ , para proporcionar la piperidina B-5g.

Los compuestos, tales como el B-5h, se pueden preparar mediante la ruta ilustrada en el esquema 12, en donde  $\text{R}^{m-1}$  y  $\text{R}^{m-2}$  se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno o alquilo.

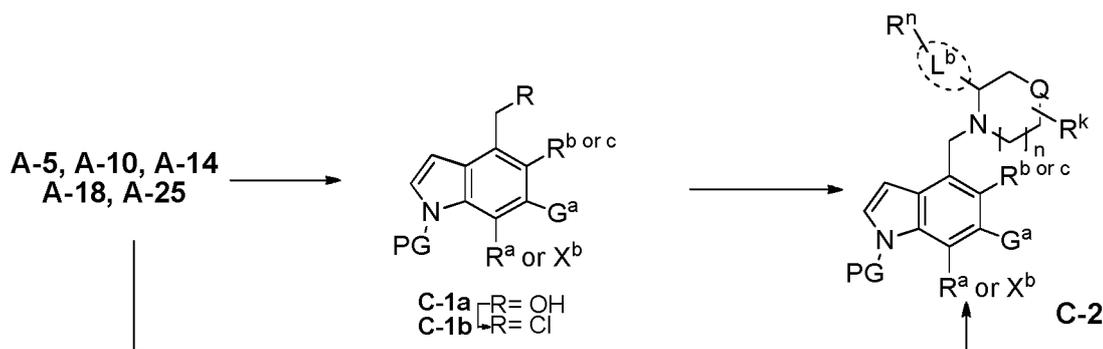
Esquema 12



La sulfonilación de los compuestos, tales como el B-19, cuando  $\text{R}^f = \text{H}, \text{Br}, \text{Cl}$ , o  $\text{F}$ , se puede llevar a cabo empleando un reactivo, tal como ácido cloro-sulfónico, para proporcionar el B-20, el cual subsiguientemente se puede tratar con una amplia variedad de aminas primarias ( $\text{R}^{m-1}\text{-NH}_2$ ) y secundarias ( $\text{R}^{m-1}\text{R}^{m-2}\text{-NH}_2$ ), tales como amoníaco o metil-amina, para proporcionar el B-5h.

Los compuestos, tales como el C-2, en donde  $\text{R}^n = \text{-R}^f, \text{R}^{f-2}$ , o  $\text{-SO}_2\text{NR}^{m-1}\text{R}^{m-2}$ ; y  $\text{Q} = \text{R}^i, \text{R}^{i-2}$  u  $\text{O}$ ; y  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  son grupos independientes, respectivamente; se pueden preparar como se ilustra en el esquema 13.

Esquema 13

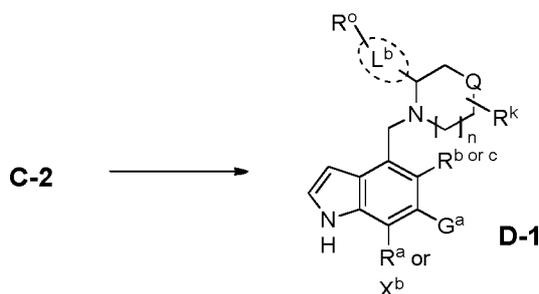


Los indol-aldehídos, tales como A-5, A-10, A-14, A-18 o A-25, se pueden reducir mediante un reactivo donador de

hidruro, en un solvente adecuado, tal como NaBH<sub>4</sub>, en una mezcla de metanol/ tetrahidrofurano (THF), para proporcionar el C-1a. La subsiguiente conversión del hidroxilo resultante hasta el cloruro C-1b se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con cloruro de metan-sulfonilo y Et<sub>3</sub>N, o haciendo reaccionar directamente con cloruro de (cloro-metilen)-dimetil-amonio. El C-1b se puede hacer reaccionar con una amina cíclica, tal como B-5a, B-5b, B-5c, B-5d, B-5e B-5f, B-5g, B-5h, o con las aminas cíclicas comercialmente disponibles, tales como el éster de ácido 4-(morfolin-3-il)-benzoico, en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un solvente, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO), a temperaturas en el intervalo de 0°C a 100°C, para proporcionar el C-2. De una manera alternativa, los aldehídos A-5, A-10, A-14, A-18 o A-25 se pueden acoplar con las aminas cíclicas descritas anteriormente, empleando condiciones de alquilación reductiva, por ejemplo, el tratamiento con triacetoxi-borohidruro de sodio en DCE, para proporcionar el C-2.

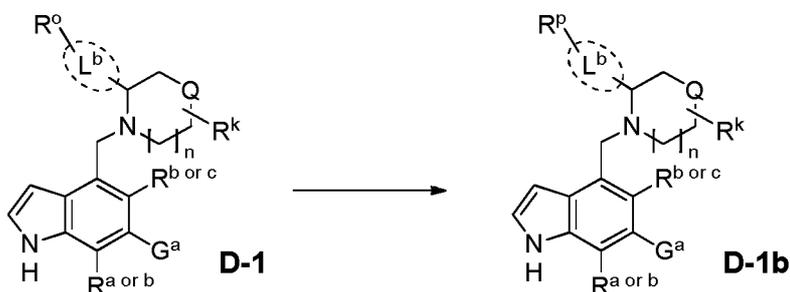
Los compuestos, tales como el D-1, en donde R<sup>o</sup> = R<sup>n</sup>, CONH<sub>2</sub>, o COOH, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 14.

Esquema 14



- 15 La desprotección del PG (PG = Ts o Boc) en el compuesto C-2 se puede lograr mediante el tratamiento con una base, tal como KOH, en un solvente adecuado, tal como etanol, a temperaturas en el intervalo de 80°C a 120°C, bajo irradiación con microondas, para proporcionar el D-1. La desprotección del PG a partir del C-2 cuando R<sup>o</sup> = CN también puede dar como resultado la reacción concomitante del nitrilo para proporcionar el D-1, en donde R<sup>o</sup> = -COOH o -CONH<sub>2</sub>. De una manera alternativa, la transformación del C-2, cuando (PG= Boc) hasta el D-1 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con una fuente de hidróxido, tal como KOH o LiOH, en un sistema de solventes adecuado, tal como una mezcla de tetrahidrofurano (THF)/ metanol/H<sub>2</sub>O, a temperaturas en el intervalo desde la temperatura ambiente hasta 100°C. En adición, el tratamiento del C-2, cuando PG = Boc, con un ácido apropiado, tal como ácido trifluoro-acético (TFA), en un solvente, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a una temperatura de preferencia de 0°C, puede proporcionar el D-1.
- 25 Los compuestos, tales como el D-1b, en donde R<sup>p</sup> = CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONR<sup>m-1</sup>R<sup>m-2</sup>, o tetrazol, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 15.

Esquema 15



- 30 El D-1, cuando R<sup>o</sup> = COOR, COOH, o CN, se puede elaborar adicionalmente utilizando un reactivo reductor tal como LiAlH<sub>4</sub> en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF), a temperaturas de entre 0°C y 50°C, para proporcionar el D1-b (R<sup>p</sup> = CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). De una manera alternativa, el D-1, cuando R<sup>o</sup> = COOH, también se puede acoplar con una amplia variedad de aminas primarias y secundarias (HNR<sup>m-1</sup>R<sup>m-2</sup>), tales como metil-amina, o con sulfonamidas, tales como metan-sulfonamida, empleando condiciones de formación de enlace de amida que son bien conocidas por los expertos en este campo, para proporcionar las amidas de tipo D-1b. En adición, el D-1, cuando R<sup>o</sup> = CN, se puede transformar hasta el D-1b (R<sup>p</sup> = tetrazol), mediante el tratamiento con reactivos que contengan azida, tales como azida de sodio, en la presencia de catalizadores, tales como clorhidrato de trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como cloro-benceno, a una temperatura elevada de entre 100°C y 150°C.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de

partida un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como los materiales ópticamente puros.

5 Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende cuando menos dos vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como aquéllos descritos en la presente. Para los propósitos de la presente invención, a menos que sean designados de otra manera, los solvatos e hidratos se consideran generalmente como composiciones. De preferencia, los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores del pH, etc.

20 Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,
- 25 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

30 Las tabletas se pueden recubrir con película o se pueden recubrir entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

35 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas son no recubiertas o son recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo, tal como mono-estearato de glicerilo o di-estearato de glicerilo. Las formulaciones para su uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

45 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 % del ingrediente activo.

55 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la

5 invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para el suministro transdérmico incluyen los solventes farmacéuticamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

10 Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para su suministro mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, son adecuadas en particular para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

15 Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se puede suministrar de una manera conveniente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco, o en una presentación de aspersiones en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

20 También se contempla que las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos, soluciones, suspensiones para los ojos, y similares, para su administración tópica, están dentro del alcance de esta invención.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

25 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que impiden la exposición al agua, de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

30 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, que son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

35 Usos profilácticos y terapéuticos

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras del factor B, propiedades moduladoras de la senda de complemento, y la modulación de las propiedades de la senda alternativa del complemento, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia.

45 La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con un aumento en la actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (I) de la invención. En ciertos aspectos, se proporcionan métodos para el tratamiento de las enfermedades asociadas con un aumento en la actividad del ciclo de amplificación C3 de la senda de complemento. En ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, en donde se induce la activación del complemento, mediante las interacciones de anticuerpo-antígeno, mediante un componente de una enfermedad autoinmune, o mediante un daño isquémico.

50 En una realización específica, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) de la invención. En ciertas realizaciones, los pacientes que sean actualmente asintomáticos pero que estén en riesgo de desarrollar un trastorno sintomático relacionado con la degeneración macular, son adecuados para que se les administre un compuesto de la invención. Los métodos para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) incluyen, pero no se limitan a, los métodos para el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) seleccionados a partir de la formación de drusas oculares, inflamación de los ojos o del tejido de los ojos, pérdida de las células foto-receptoras, pérdida de la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluyendo neovascularización

coroidal (CNV)), desprendimiento retinal, degeneración de los foto-receptores, degeneración del epitelio pigmentado retinal (RPE), degeneración retinal, degeneración corio-retinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del epitelio pigmentado retinal (RPE).

5 El compuesto de la fórmula (I) de la invención se puede utilizar, entre otras cosas, para prevenir el establecimiento de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), para prevenir el progreso de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) temprana hasta las formas avanzadas de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), incluyendo degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular o atrofia geográfica, para hacer más lento y/o prevenir el progreso de la atrofia geográfica, para tratar o  
10 prevenir el edema macular a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) u otras condiciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma post-quirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de la visión a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), y para mejorar la visión perdida debido a degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) previamente existente, temprana o avanzada. También se puede utilizar en combinación con terapias contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el tratamiento de los pacientes con degeneración macular relacionada con el envejecimiento  
15 (AMD) neovascular o para la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular. La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno se selecciona a partir de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal.

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención. Los ejemplos de las enfermedades o de los trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xeno-injerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o  
30 sepsis, trastornos del inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedades y trastornos pulmonares, tales como disnea, hemóptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome anti-fosfolípidos.

35 En una realización específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, vasculitis anca, crioglobulinemia, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana),  
40 enfermedad de depósito denso, enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide bulloso, pénfigo, y epidermolísis bullosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

45 En una realización específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de glomerulonefritis, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero, incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una realización específica, la presente invención proporciona métodos  
50

para el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

- 5 En una realización específica, la presente invención proporciona métodos para reducir la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprende un material capaz de provocar cuando menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención son adecuados para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos asociados con el metabolismo de los ácidos grasos, incluyendo obesidad y otros trastornos metabólicos.

- 20 En otra realización, los compuestos de la invención se pueden utilizar en ampollas de sangre, kits de diagnóstico, y otro equipo utilizado en la recolección y muestreo de sangre. El uso de los compuestos de la invención en estos kits de diagnóstico puede inhibir la activación *ex vivo* de la sonda de complemento asociada con el muestreo de sangre.

- La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéutica de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

- Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente  $10^{-3}$  molar y  $10^{-9}$  molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

- 40 La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

- El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

- En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la sonda alternativa del complemento. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I), y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I), y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

- En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

- En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o

un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas, y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la senda alternativa del complemento y/o el factor B, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otras moléculas que se sepa que tienen un efecto benéfico sobre la adhesión retinal o el tejido retinal dañado, incluyendo las moléculas capaces hacer la reparación y regeneración del tejido y/o de inhibir la inflamación. Los ejemplos de los co-factores útiles incluyen inhibidores del complemento (tales como los inhibidores del factor D, del receptor C5a y anticuerpo o Fabs contra C5, C3, properidina, factor H, y similares), los agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (tales como un anticuerpo o FAB contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), por ejemplo, Lucentis o Avastin), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor neurotrófico ciliar (CNTF), axoquina (una muteína del factor neurotrófico ciliar (CNTF)), el factor inhibidor de leucemia (LIF), neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), el factor de crecimiento de nervios (NGF), el factor de crecimiento tipo insulina II, prostaglandina E2, el factor de sobrevivencia de 30 kD, taurina, y vitamina A. Otros co-factores útiles incluyen los co-factores aliviadores de síntomas, incluyendo los agentes antisépticos, antibióticos, antivirales y antifúngicos, y los analgésicos y anestésicos. Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los compuestos de la invención incluyen los agentes conocidos en la materia que son capaces de modular las actividades de los componentes del complemento.

Un régimen de terapia de combinación puede ser aditivo, o puede producir resultados sinérgicos (por ejemplo, reducciones en la actividad de la senda de complemento mayores que las esperadas para el uso combinado de los dos agentes). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una terapia de combinación para la prevención y/o el tratamiento de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento, como se describe anteriormente, con un compuesto de la invención y un agente anti-angiogénico, tal como anti-VEGF (incluyendo Lucentis y Avastin y los inhibidores de VEGF-R2, incluyendo pazopanib, sutent, inifanib, y los inhibidores de VEGF-R2 que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO2010/066684) o terapia fotodinámica (tal como verteporfina).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una terapia de combinación para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad autoinmune, como se describe anteriormente, con un compuesto de la invención y un agente modulador de las células-B o de las células-T (por ejemplo ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina,

RAD001 o análogos del mismo, y similares). En particular, para la terapia de esclerosis múltiple, se puede incluir la combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente para esclerosis múltiple (MS) seleccionado a partir de fingolimod, cladribina, tisarbi, laquinimod, rebif, avonex, y similares.

5 En una realización, la invención proporciona un método para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I). La invención proporciona además métodos para modular la actividad de la senda alternativa del complemento en un sujeto, mediante la modulación de la actividad del factor B, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I).

10 En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para utilizarse como un medicamento.

15 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento. En particular, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de cualesquiera subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por la activación de la senda alternativa del complemento.

20 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de una subfórmula de las mismas, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por la activación del sistema de complemento. Más particularmente, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno en un sujeto, caracterizado por una sobre-activación de la senda alternativa del complemento.

25 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de las fórmulas (I), (Ia), o de las subfórmulas de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por la activación del sistema de complemento. De una manera más particular, la invención proporciona los usos de los compuestos proporcionados en la presente, en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno caracterizado por una sobre-activación de la senda alternativa del complemento o del ciclo de amplificación C3 de la senda alternativa. En ciertas realizaciones, el uso es en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno seleccionado a partir de las enfermedades retinales (tales como degeneración macular relacionada con el envejecimiento).

30 La presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con un aumento en la actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (I) de la invención. En ciertos aspectos, se proporcionan los usos para el tratamiento de las enfermedades asociadas con un aumento en la actividad del ciclo de amplificación C3 de la senda de complemento. En ciertas realizaciones, se proporcionan los usos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, en donde la activación del complemento es inducida por las interacciones de anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmune, o por un daño isquémico.

35 En una realización específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD). En ciertas realizaciones, los pacientes que actualmente sean asintomáticos pero que estén en riesgo de desarrollar un trastorno sintomático relacionado con la degeneración macular, son adecuados para que se les administre un compuesto de la invención. El uso en el tratamiento o en la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) incluye, pero no se limita a, los usos en el tratamiento o en la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) seleccionados a partir de formación de drusas oculares, inflamación de los ojos o del tejido de los ojos, pérdida de las células foto-receptoras, pérdida de la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluyendo neovascularización coroidal (CNV)), desprendimiento retinal, degeneración de los foto-receptores, degeneración del epitelio pigmentado retinal (RPE), degeneración retinal, degeneración corio-retinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del epitelio pigmentado retinal (RPE).

40 El compuesto de la fórmula (I) de la invención se puede utilizar, entre otras cosas, para prevenir el establecimiento de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), para prevenir el progreso de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) temprana hasta las formas avanzadas de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), incluyendo degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular o atrofia geográfica, para hacer más lento y/o prevenir el progreso de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) u otras condiciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma post-quirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de la visión a partir de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), y para mejorar la visión perdida debido a degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) previamente existente,

temprana o avanzada. También se puede utilizar en combinación con terapias contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el tratamiento de los pacientes con degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular, o para la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) neovascular. La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno se selecciona a partir de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmía simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona los usos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento. Los ejemplos de las enfermedades o los trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xeno-injerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son las enfermedades y los trastornos pulmonares, tales como disnea, hemóptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome anti-fosfolípidos.

En una realización específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, en donde esta enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide bulloso, pénfigo, y epidermolísis bullosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

En una realización específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de glomerulonefritis. Los síntomas de la glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero, incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una realización específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

En una realización específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para reducir la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprenda un material capaz de provocar cuando menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

En una realización de la presente invención, se proporciona el (-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona el (-)-4-((2S,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona el (+)-ácido 4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass)

renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona el (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona el (-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona el (-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto,

mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behçet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, atero-esclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona el ácido 4-((2S,4S)(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behçet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behçet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción

aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, 5 alergia, broncoconstricción, neumonitis por hiper-sensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, 10 retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona el 4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la 15 activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión 20 cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de 25 degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona el (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda 40 alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante 45 terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, 50 síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, 60 retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona el (+)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad

en un sujeto, mediada por la activación del complemento, en particular mediada por la activación de la senda alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad. En ciertas realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno mediado por la activación del complemento se selecciona a partir de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, o edema macular.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados (°C). Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida, se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en este campo.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de los que se encuentran comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona de experiencia normal en la técnica (Houben-Weyl, 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona de experiencia normal en la técnica, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Entre otras, se pueden emplear las siguientes pruebas *in vitro*.

Los siguientes ejemplos, aunque representan las realizaciones preferidas de la invención, sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

#### 40 Abreviaturas

9-BBN	9-borabicyclo-[3.3.1]-nonano
Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
APCI	ionización química a presión atmosférica

45 app aparente

aq. acuoso

atm atmósfera

BINAP 2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo

Boc terbutiloxi-carboxilo

50 br. amplia

Bu butilo

BuOH butanol

## ES 2 655 855 T4

	Bz	benzoilo
	calcd.	calculado
	Cbz	carboxi-bencilo
	d	doblete
5	dd	doblete de dobletes
	DCE	1,2-dicloro-etano
	DEA	dietil-amina
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIBAL-H	hidruro de di-isobutil-aluminio
10	DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropil-etil-amina
	DMAP	4,4-dimetil-amino-piridina
	DME	1,2-dimetoxi-etano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
15	dppf	1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno
	dppp	1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano
	EDC-HCl	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida
	ESI	ionización por electroaspersión
	EtOAc	acetato de etilo
20	Et	etilo
	EtOH	etanol
	g	gramos
	h, hr	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -7-aza-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio metanaminio
25	HC	condición de HPLC
	HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	IPA, <i>i</i> PrOH	2-propanol
	IR	espectroscopía infrarroja
30	L	litro(s)
	M	molar
	MHz	mega Hertz
	m	multiplete
	Me	metilo
35	Mel	yodo-metano
	MeOH	metanol
	mg	miligramo(s)

	min	minutos	
	mL	mililitro(s)	
	mmol	milimoles	
	MS	espectrometría de masas	
5	Ms	metansulfonilo	
	m/z	proporción de la masa a la carga	
	N	normal	
	RMN	resonancia magnética nuclear	
	PBS	suero regulado con fosfato	
10	Pd/C	paladio sobre carbón	
	Ph	fenilo	
	ppm	partes por millón	
	rac	racémico	
15	rel	información estereoquímica relativa (por ejemplo, <i>trans</i> o <i>cis</i> ), y no denota estereoquímica absoluta de la información estereoquímica acompañante	
	r.t.	temperatura ambiente	
	RP-	fase inversa	
	s	singulete	
	satd.	saturado	
20	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos	
	SO <sub>3</sub> .Py, SO <sub>3</sub> -Py	complejo de trióxido de azufre-piridina	
	t	triplete	
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butil-amonio	
	TBDPS	terbutil-difenil-sililo	
25	TBDPSCI, TBDPS-Cl	cloruro de terbutil-difenil-sililo	
	TEA, Et <sub>3</sub> N	trietyl-amina	
	ter-	terciario	
	TFA	ácido trifluoro-acético	
	TFE	2,2,2-trifluoro-etanol	
30	THF	tetrahidrofurano (THF)	
	TMS	trimetil-sililo	
	TMSOTf	trifluoro-metan-sulfonato de trimetil-sililo	
	TMSP	3-trimetil-silil-propionato-2,2,3,3- <i>d</i> <sub>4</sub> de sodio	
	t <sub>r</sub>	tiempo de retención	
35	Tris	tris-(hidroxi-metil)-amino-metano	
	Ts	<i>p</i> -toluen-sulfonilo	
	TsOH	ácido <i>p</i> -toluen-sulfónico	

v/v volumen por volumen

p/v peso por volumen

5 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. A menos que se informe de otra manera, una o más formas tautoméricas de los compuestos de los Ejemplos descritos posteriormente en la presente, se puede preparar *in situ* y/o se pueden aislar. Se debe considerar que se dan a conocer todas las formas tautoméricas de los compuestos de los Ejemplos descritos posteriormente en la presente. Las temperaturas se dan en centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, de los intermediarios, y de los materiales de partida, se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia.

15 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona de experiencia normal en la técnica (Houben-Weyl 4<sup>a</sup> Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona de experiencia normal en la técnica, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Todas las reacciones se llevan a cabo bajo nitrógeno o argón a menos que se informe de otra manera. Las rotaciones ópticas se midieron en MeOH, utilizando la línea D de un foco de sodio.

20 La RMN de protones (<sup>1</sup>H RMN) se conduce en un solvente deuterado. En ciertos compuestos que se dan a conocer en la presente, uno o más cambios de <sup>1</sup>H se traslapan con las señales de proteo-solvente residuales; estas señales no se han reportado en la sección experimental proporcionada posteriormente en la presente.

25 Se reportan múltiples masas de iones progenitores para los datos de espectroscopía de masas cuando el compuesto de la invención contiene uno o más átomos de bromo. El bromo existe como una proporción molar de aproximadamente 1:1 de <sup>79</sup>Br:<sup>81</sup>Br. Por consiguiente, un compuesto con un solo átomo de bromo exhibirá dos iones de masa progenitores que tienen una diferencia de 2 amu.

Se emplearon los siguientes métodos de preparación para la RP-HPLC.

HC-A:

- 30 - Fase estacionaria: Waters SunFire<sup>MR</sup> Prep C18 OBD<sup>MR</sup> 5 micras, 30 x 100 milímetros.  
- Fase móvil: gradiente, agua con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % / acetonitrilo.

HC-B:

- 35 - Fase estacionaria: Gemini<sup>®</sup> NX 5 micras C18 110A 100 x 30 milímetros  
- Fase móvil: gradiente, agua con 0.1 % (28 % de hidróxido de amonio) / acetonitrilo.

40 Se proporcionan la estereoquímica absoluta y/o las rotaciones ópticas para las realizaciones de la invención donde sea aplicable. La invención contempla todas las formas estereoquímicas de los compuestos proporcionados en la presente. Cuando se proporciona la estereoquímica absoluta, la evaluación se hizo por medio de difracción de rayos-X, y/o correlación química, y/o cuando menos un centro quiral fue a partir de un material de partida enantiopuro comercial adquirido (>15:1 er). En algunas instancias, los compuestos contienen dos o más centros quirales. La estereoquímica relativa de estos compuestos se evaluó por medio de estudios de RMN y/o difracción de rayos-X. En estos casos, los compuestos se identifican con el prefijo "re/" seguido por la nomenclatura R/S. Se debe observar que, en las instancias en donde se utiliza "re/", el R/S solamente proporciona información estereoquímica relativa (por ejemplo, *trans* o *cis*), y no denota la estereoquímica absoluta. En algunas instancias, no se determinó la estereoquímica relativa de un par diaestereomérico y, por consiguiente, los diaestereómeros individuales se identifican por el tiempo de retención bajo las condiciones de HPLC delineadas, y los apelativos "diaestereómero-1" o "diaestereómero-2", o "un solo diaestereómero" cuando solamente se aísla y/o está disponible un isómero.

50 En el caso de una muestra racémica, incluyendo intermediarios, los enantiómeros se separan mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral y se identifican/diferencian ya sea mediante el tiempo de retención en la HPLC empleando una fase estacionaria quiral y los apelativos "enantiómero-1" o "enantiómero-2", y/o mediante un signo de "+" o "-" específico haciendo referencia a la rotación de la luz polarizada cuando están disponibles estos datos.

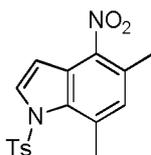
55 En las instancias cuando se identifican diaestereómeros individuales, que son racémicos, pero no se determina la estereoquímica relativa, entonces los compuestos son designados con el símbolo "(+)" junto con el apelativo "diaestereómero-1" o "diaestereómero-2", o "un solo diaestereómero" si solamente un se aísla y/o está disponible un isómero.

En las instancias en donde está disponible una rotación específica cualitativa, pero no se determina la estereoquímica relativa, los diaestereómeros individuales se identifican como "+" o "-" junto con la designación "diaestereómero-1" o "diaestereómero-2", o "un solo diaestereómero" cuando solamente se aísla y/o está disponible un isómero.

- 5 En algunas instancias en que los ejemplos poseen un grupo funcional ácido como tal durante los procedimientos finales de purificación, las muestras pueden contener una mezcla indeterminada del ácido libre junto con las sales de potasio y/o litio del compuesto del título. Los pequeños cambios en la cantidad de sal presente pueden cambiar el cambio químico observado o la intensidad para algunos picos en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN.

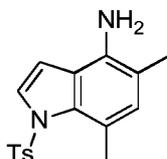
#### Intermediario 1-1:

#### Intermediario 1-1-A; 5,7-dimetil-4-nitro-1-tosil-1H-indol



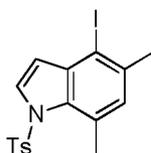
- 10 A una solución del 5,7-dimetil-4-nitro-1H-indol (CAS; 1190314-35-2, 10 gramos, 52.6 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (200 mililitros), se le agregó en porciones NaH (3.2 gramos, al 60 % en aceite mineral, 79 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C. A la suspensión roja se le agregó TsCl (15.0 gramos, 79 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. En este punto, la reacción se apagó con KHSO<sub>4</sub> acuoso medio-saturado. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, y entonces toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó mediante filtración. El sólido color café obtenido se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O, MeOH, y heptano. El sólido se secó para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 345.1 (M+H).
- 15

#### Intermediario 1-1-B; 5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-amina



- 20 A una solución del 5,7-dimetil-4-nitro-1-tosil-1H-indol, el intermediario 1-1-A (17 gramos, 49.4 milimoles) en metanol (MeOH) (50 mililitros)/EtOAc (300 mililitros), se le agregó Zn (16.1 gramos, 247 milimoles). La suspensión se enfrió hasta 0°C. A la suspensión se le agregó por goteo AcOH (30 mililitros) durante 30 minutos, y entonces la mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas. El matraz se removió del baño de hielo, y la mezcla se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 18.5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de Celite®/5 % de NaHCO<sub>3</sub> acuoso/EtOAc, y entonces la mezcla básica se agitó vigorosamente durante 0.5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y entonces se filtraron. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, el cual se utilizó sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 315.1 (M+H).
- 25

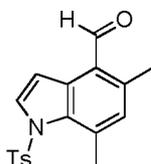
#### 30 Intermediario 1-1-C; 4-yodo-5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol



- A una suspensión de la 5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-amina, el intermediario 1-1-B (7.70 gramos, 24.5 milimoles) en H<sub>2</sub>O (80 mililitros)/EtOAc (150 mililitros), se le agregó HCl acuoso concentrado (4.3 mililitros, 49.0 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a 0°C. A la suspensión se le agregó por goteo una solución de NaNO<sub>2</sub> (2.0 gramos, 29.4 milimoles) en H<sub>2</sub>O (20 mililitros) durante 15 minutos, mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. Una vez que la adición se terminó, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla se le agregó por goteo una solución de KI (12.2 gramos, 73.5 milimoles) en H<sub>2</sub>O (20 mililitros) durante 15 minutos, y entonces la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se apagó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> medio-saturado, y entonces toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y entonces las capas se dividieron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y entonces se filtró y se concentró.
- 35
- 40

El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 91/9 a 85/15]. El residuo resultante se trituroó con Et<sub>2</sub>O, y entonces el sólido se recolectó mediante filtración, para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.92 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 0.50, 8.60 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

**Intermediario 1-1; 5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído**



A una solución del 4-yodo-5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol, el intermediario **1-1-C** (950 miligramos, 2.1 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.33 mililitros, 4.2 milimoles) en ciclopentil-metil-éter (22 mililitros), se le agregó *n*-butil-litio en hexano (2.2 M, 1.3 mililitros, 2.8 milimoles) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora, se agregó *n*-butil-litio en hexano adicional (2.2 M, 0.19 mililitros, 0.42 milimoles). Después de agitar durante 15 minutos, la reacción se apagó con metanol (2 mililitros) y NaHSO<sub>4</sub> 1M acuoso (4.5 mililitros), y se diluyó con EtOAc y salmuera. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [(10 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptano)/(20 % de EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 100/0 a 50/50], para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 328.2 (M+H).

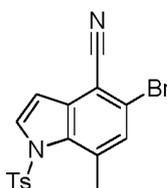
**Intermediario 1-2:**

**Intermediario 1-2-A; 5-bromo-7-metil-1H-indol-4-carbonitrilo**



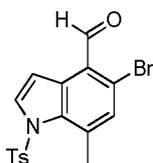
A una suspensión de bromuro de vinil-magnesio 1M en tetrahidrofurano (THF) (249 mililitros, 249 milimoles), se le agregó 2-bromo-4-metil-5-nitro-benzonitrilo (15 gramos, 62.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros) por goteo mientras que se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de -20°C. Después de terminarse la adición, la mezcla se colocó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta menos de -20°C, y se apagó con metanol mientras que se mantenía la temperatura interna de la reacción por debajo de 0°C. A la mezcla se le agregaron Celite® y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % (50 mililitros). La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se filtró a través de un cojín de SiP<sub>2</sub>, que se enjuagó con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (aproximadamente 1/1). El filtrado se concentró, para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de una mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 233.1, 235.1. (M-H).

**Intermediario 1-2-B; 5-bromo-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbonitrilo**



A una suspensión del 5-bromo-7-metil-1H-indol-4-carbonitrilo, el intermediario **1-2-A** (11.99 gramos, 51 milimoles), TsCl (14.58 gramos, 77 milimoles), y cloruro de trietil-bencil-amonio (1.162 gramos, 5.10 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mililitros), se le agregó NaOH (3.06 gramos, 77 milimoles), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se apagó con H<sub>2</sub>O, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se diluyó adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, y la capa orgánica entonces se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se trituroó con metanol y el sólido se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 387.2, 389.2. (M-H).

**Intermediario 1-2-C; 5-bromo-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-carbaldehído**



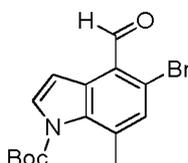
5 A una solución del 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbonitrilo, el intermediario **1-2-B** (10 gramos, 25.7 milimoles) en tolueno (500 mililitros) a -78°C, se le agregó DIBAL-H 1M (38.5 mililitros, 38.5 milimoles) en tolueno durante 10 minutos. La mezcla se agitó luego a -78°C durante aproximadamente 75 minutos. La reacción entonces se apagó con metanol a -78°C. A la mezcla se le agregó entonces HCl acuoso 5N (100 mililitros), y la mezcla de reacción se colocó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo tiempo, se agregó un exceso de tartrato de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> sólido (Sal de Rochelle), seguido por H<sub>2</sub>O (100 mililitros). La mezcla entonces se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas, y entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite<sup>®</sup>, y el filtrado se dividió. La fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 392.0; 394.0 (M+H).

**Intermediario 1-2-D; 5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-carbaldehído**



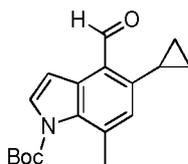
15 A una solución del 5-bromo-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-2-C** (6.5 gramos, 16.57 milimoles) en 1,4-dioxano (50 mililitros)/H<sub>2</sub>O (5 mililitros), se le agregó KOH (2 gramos, 35.6 milimoles). La mezcla se agitó a 100°C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 235.9, 238.0 (M-H).

**Intermediario 1-2-E; 5-bromo-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo**



20 A una solución del 5-bromo-7-metil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-2-D** (3.6 gramos, 15.12 milimoles) en CH<sub>3</sub>CN se le agregó Boc<sub>2</sub>O (7.02 mililitros, 30.2 milimoles), seguido por DMAP (0.185 gramos, 1.512 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Entonces la reacción se apagó con H<sub>2</sub>O. Toda la mezcla se agitó vigorosamente durante 0.5 horas. La mezcla entonces se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/EtOAc al 30 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 85/15], para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 338.0, 340.0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Intermediario 1-2; 5-ciclopropil-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo**

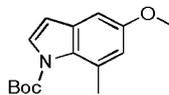


30 A una suspensión del 5-bromo-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-2-E** (9.5 gramos, 14.05 milimoles) en tolueno (50 mililitros)/H<sub>2</sub>O (20 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27.5 gramos, 84 milimoles), ciclopropil-tetrafluoro-borato de potasio (4.16 gramos, 28.1 milimoles), y Ru-Phos (CAS: 787618-22-8) (2.62 gramos, 5.62 milimoles), seguidos por Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.631 gramos, 2.81 milimoles). Toda la mezcla entonces se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 82/18]. El sólido resultante se trituró con heptano, para proporcionar

el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  300.3 (M+H)<sup>+</sup>.

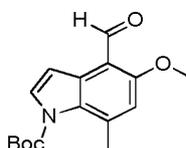
### Intermediario 1-3:

#### Intermediario 1-3-A; 5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



- 5 A una solución del 5-metoxi-7-metil-1H-indol (CAS: 61019-05-4, 9.69 gramos, 60.1 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron Boc<sub>2</sub>O (19.54 mililitros, 84 milimoles), DMAP (0.734 gramos, 6.01 milimoles), y Et<sub>3</sub>N (10.05 mililitros, 72.1 milimoles). La mezcla se agitó luego durante 16 horas. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NH<sub>4</sub>Cl saturado. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (EtOAc/heptanos), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  262.2 (M+H).

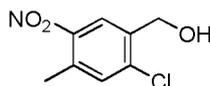
#### Intermediario 1-3; 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo



- 15 A una solución de *N*-metil-formanilida (10.49 mililitros, 85 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó por goteo cloruro de oxalilo (7.44 mililitros, 85 milimoles) durante 30 minutos. La mezcla se agitó luego durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se agregó entonces por goteo durante 45 minutos a una solución de 5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3-A** (16.99 gramos, 65 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mililitros) a -14°C. La mezcla resultante se agitó durante 1.5 horas a -14°C. La reacción se apagó con agua helada, y entonces se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (EtOAc/heptanos), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  290.1 (M+H).

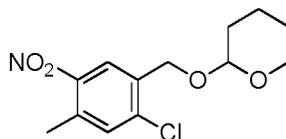
### Intermediario 1-4:

#### Intermediario 1-4-A; (2-cloro-4-metil-5-nitro-fenil)-metanol



- 25 A una solución del ácido 2-cloro-4-metil-5-nitro-benzoico (CAS; 101580-96-5, 15 gramos, 69.6 milimoles), y trietil-  
amina (11.1 mili-litros, 80 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros), se le agregó cloruro de 1,1,1-tricloro-2-  
metil-propan-2-il-carbono (19.2 gramos, 80 milimoles) a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El  
sólido blanco resultante se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con tetrahidrofurano (THF) (20  
mililitros). Al filtrado se le agregó NaBH<sub>4</sub> (3.2 gramos, 83 milimoles) a 0°C, seguido por H<sub>2</sub>O (50 mililitros). La mezcla  
se agitó a 0°C durante 0.5 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1.25 horas. La reacción se  
30 apagó mediante KHSO<sub>4</sub> acuoso medio-saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.  
Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y  
entonces se filtraron a través de un tapón de SiO<sub>2</sub>, que se enjuagó con EtOAc. El residuo se concentró y entonces se  
35 trituró con heptano. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400  
MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

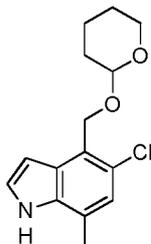
#### Intermediario 1-4-B; 2-((2-cloro-4-metil-5-nitro-bencil)-oxi)-tetrahidro-2H-pirano



- A una solución del (2-cloro-4-metil-5-nitro-fenil)-metanol (MeOH), el intermediario **1-4-A** (23 gramos, 114 milimoles), y  
3,4-dihidro-2H-pirano (20.9 mililitros, 228 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mililitros), se le agregó *p*-toluen-sulfonato de  
40 piridinio (5.7 gramos, 22.8 milimoles), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. La

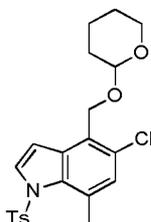
reacción se apagó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5 %. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/ $\text{EtOAc}$  = 96/4), para dar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.81 (d,  $J$  = 13.64 Hz, 1H), 4.72 - 4.78 (m, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 13.64 Hz, 1H), 3.77 - 3.92 (m, 1H), 3.34 - 3.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68 - 1.91 (m, 2H), 1.43 - 1.68 (m, 4H).

**Intermediario 1-4-C; 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1H-indol**



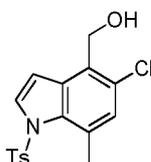
A una suspensión de bromuro de vinil-magnesio (1M en tetrahidrofurano (THF), 200 mililitros, 200 milimoles), se le agregó por goteo 2-((2-cloro-4-metil-5-nitro-bencil)-oxi)-tetrahidro-2H-pirano, el intermediario **1-4-B** (14 gramos, 49.0 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros) a menos de  $-20^\circ\text{C}$ . Después de terminarse la adición, el matraz se removió del baño de hielo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta menos de  $-20^\circ\text{C}$ . La reacción se apagó con metanol mientras que se mantenía la temperatura por debajo de  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y entonces se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin mayor purificación. Para propósitos de caracterización, el producto se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/( $\text{EtOAc}$  al 30 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 69/31], para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  9.43 (br. s., 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 5.05 (d,  $J$  = 11.12 Hz, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 11.10 Hz, 1H), 4.67 - 4.77 (m, 1H), 3.89 - 4.03 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.59 - 1.75 (m, 2H), 1.43 - 1.59 (m, 4H).

**Intermediario 1-4-D; 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1-tosil-1H-indol**



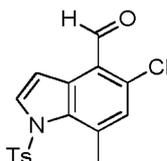
A una solución del 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1H-indol, el intermediario **1-4-C** (8.95 gramos, 32 milimoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mililitros), a  $0^\circ\text{C}$ , se le agregó NaOH (2.56 gramos, 64.0 milimoles), seguido por cloruro de trietil-bencil-amonio (0.729 gramos, 3.20 milimoles), y TsCl (12.20 gramos, 64.0 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente. Después de 17 horas, se agregaron NaOH adicional (1.28 gramos, 32.0 milimoles), y TsCl (6.10 gramos, 32.0 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la capa orgánica se lavó sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/( $\text{EtOAc}$  al 30 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 82/18 entonces 79/21], para dar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J$  = 3.79 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 8.20 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 8.20 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.50 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 3.79 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 11.37 Hz, 1H), 4.76 (d,  $J$  = 11.37 Hz, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.58 - 1.75 (m, 2H), 1.38 - 1.58 (m, 4H).

**Intermediario 1-4-E; (5-cloro-7-metil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metanol**



Una solución del 5-cloro-7-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)-oxi)-metil)-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-4-D** (4.1 gramos, 9.5 milimoles), y TsOH H<sub>2</sub>O (359 miligramos, 1.9 milimoles) en EtOH (50 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y entonces se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.84 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

**Intermediario 1-4; 5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído**

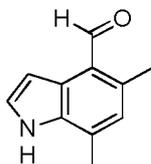


A una solución del (5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol (MeOH), el intermediario **1-4-E** (3.3 gramos, 9.5 milimoles), y *N*-etil-di-isopropil-amina (8.3 mililitros, 47.3 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mililitros)/sulfóxido de dimetilo (DMSO) (1 mililitro), se le agregó SO<sub>3</sub>.Py (4.5 gramos, 28.4 milimoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2.5 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se apagó mediante metanol (MeOH). La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró parcialmente. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, y entonces el sólido resultante se recolectó mediante filtración. El residuo resultante se trituró con metanol para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 10.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

**Intermediario 1-5:**

**Intermediario 1-5-A; 5,7-dimetil-1*H*-indol-4-carbaldehído**

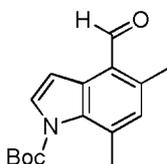
20



A una solución del 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-1** (2 gramos, 6.11 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), se le agregó TBAF en tetrahidrofurano (THF) (12 mililitros, 12 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 60°C durante 4 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 174.3 (M+H).

25

**Intermediario 1-5; 4-formil-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo**

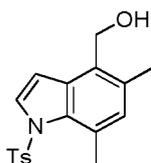


El compuesto del título se sintetizó a partir del 5,7-dimetil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-5-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-2-E**. MS (ESI+) *m/z* 274.4 (M+H).

30

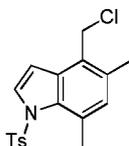
**Intermediario 1-6:**

**Intermediario 1-6-A; (5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol**



5 A una solución del 5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-carbaldehído, el intermediario **1-1** (3 gramos, 9.16 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros)/MeOH (50 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó NaBH<sub>4</sub> (1 gramo, 26.4 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y entonces se apagó con KHSO<sub>4</sub> acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y entonces se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 328.2 (M-H) (ESI+) *m/z* 312.3 (M-OH).

**Intermediario 1-6; 4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol**

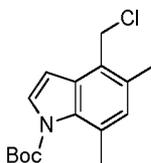


10 A una solución del (5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol (MeOH), el intermediario **1-6-A** (3 gramos, 9.11 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de *N*-(cloro-metil)-*N*-metil-metanaminio (CAS: 3724-43-4, 2 gramos, 15.62 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.75 horas, y entonces se enfrió hasta 0°C. La reacción entonces se apagó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % a 0°C. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavó sucesivamente con LiCl acuoso 0.2M, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y entonces se concentró. El residuo resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O, y entonces el sólido resultante se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 312.4 (M-Cl)\*.

15

**Intermediario 1-7:**

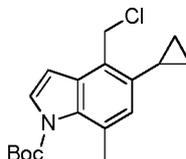
**4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo**



20 El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-formil-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-5**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-6**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.50 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

**Intermediario 1-8:**

**4-(cloro-metil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo**

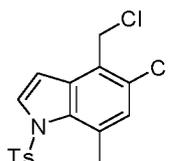


25 El compuesto del título se sintetizó a partir del 5-ciclopropil-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-2**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-6**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.63 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.53 (d, J = 0.76 Hz, 3H), 2.11 -2.16 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 0.93 -1.03 (m, 2H), 0.67 - 0.74 (m, 2H).

30

**Intermediario 1-9:**

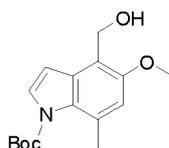
**5-cloro-4-(cloro-metil)-7-metil-1-tosil-1*H*-indol**



El compuesto del título se sintetizó a partir del (5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metanol (MeOH), el intermediario **1-4-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **1-6**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.92 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

#### Intermediario 1-10

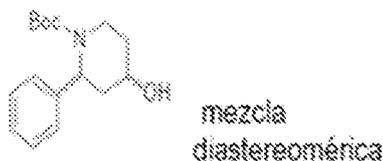
#### 4-(hidroxi-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo



A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1 gramo, 3.46 milimoles) en metanol (MeOH) (10 mililitros) a 0°C, se le agregó NaBH<sub>4</sub> (0.3 gramos, 7.93 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo entonces dos veces con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y entonces se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.57 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 4.72 - 4.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

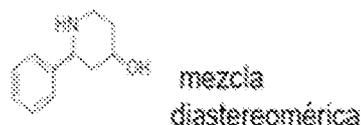
#### Intermediario 2-1:

#### Intermediario 2-1-A; (+)-4-hidroxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica)

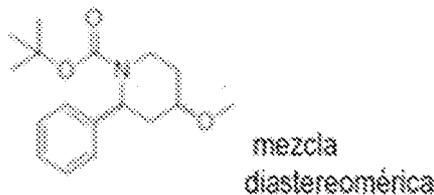


A una solución del 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 849928-30-9, 500 miligramos, 1.816 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a -78°C, se le agregó L-Selectride® (2.2 mililitros, 2.2 milimoles). La mezcla se agitó luego a -78°C durante aproximadamente 1.75 horas. La reacción entonces se apagó con NH<sub>3</sub> 7N en metanol (MeOH) a -78°C, y entonces se agitó a -78°C durante 5 minutos. A la mezcla se le agregó entonces NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 82/18], para proporcionar el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 278.4 (M+H).

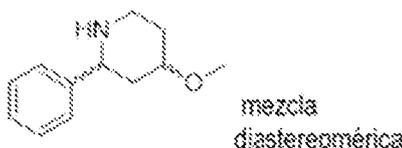
#### Intermediario 2-1; (+)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica)



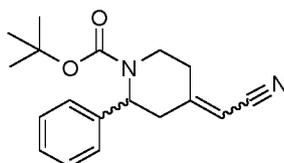
Una mezcla del (+)-4-hidroxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-1-A** (200 miligramos, 0.721 milimoles) en HCl 4M en dioxano (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar una sal de HCl del compuesto del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 211.1 (M-H).

**Intermediario 2-2:****Intermediario 2-2-A; (+)-4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (mezcla diaestereomérica)

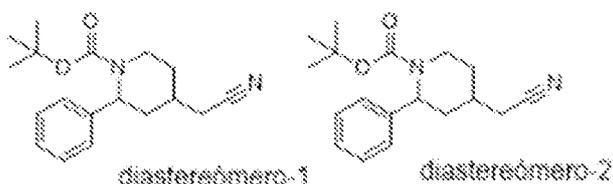
5 A una solución del (+)-4-hidroxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-1-A** (220 miligramos, 0.793 milimoles), y Mel (100 microlitros, 1.6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros) a 0°C, se le agregó NaH (70 miligramos, 1.750 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 3 horas, y entonces se apagó con NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub> acuoso saturado. La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 5 minutos. La mezcla se extrajo entonces con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 292.4 (M+H).

**Intermediario 2-2; (+)-4-metoxi-2-fenil-piperidina** (mezcla diaestereomérica)

15 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-2-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

**Intermediario 2-3:****Intermediario 2-3-A; (+)-4-(ciano-metilen)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**

20 A una solución de ciano-metil-fosfonato de dietilo (1.2 gramos, 6.77 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a 0°C, se le agregó NaH (al 60 % en aceite, 0.27 gramos, 6.75 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante aproximadamente 1 hora. La suspensión resultante se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros). A la suspensión a 0°C, se le agregó una solución de 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 849928-30-9, 1.2 gramos, 4.36 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción entonces se apagó con NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo entonces con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> por evaporación instantánea (heptano/EtOAc = 78/22), para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros. MS (ESI+) *m/z* 299.7 (M+H).

**Intermediario 2-3-B; (+)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-1) y **(+)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-2)

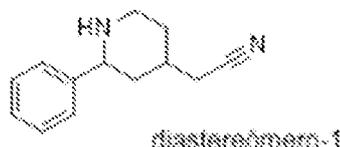
30

Una suspensión del (+)-4-(ciano-metilen)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-3-A** (1 gramo, 3.35 milimoles), y Pd/C (5 %) (300 miligramos, 3.35 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 15.5 horas. El gas de H<sub>2</sub> se reemplazó con N<sub>2</sub>. El catalizador se removió mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 80/20), para proporcionar, en orden de elución respectiva, el (+)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y el (+)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 3H), 5.48 (br. s., 1H), 4.08 (d, J = 13.39 Hz, 1H), 2.74 (br. dd, J = 12.10, 12.60 Hz, 1H), 2.40 - 2.48 (m, 1H), 2.36 (d, J = 6.10 Hz, 2H), 1.56 - 1.82 (m, 3H), 1.43 (br. s., 9H), 1.18 - 1.26 (m, 1H).

(Diaestereómero-2); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 3H), 4.85 (dd, J = 5.94, 9.73 Hz, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 3.25 - 3.34 (m, 1H), 2.23 - 2.35 (m, 2H), 1.96 - 2.10 (m, 2H), 1.66 - 1.77 (m, 1H), 1.34 - 1.43 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.78 - 0.91 (m, 1H).

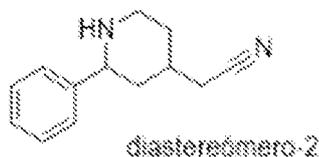
**Intermediario 2-3; (+)-2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo** (diaestereómero-1)



El compuesto del título se preparó a partir del (+)-4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-3-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 201.3 (M+H).

**Intermediario 2-4:**

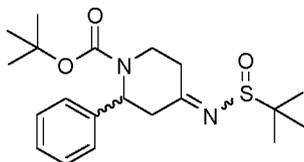
**(+)-2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo** (diaestereómero-2)



El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (+)-terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-3-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 201.2 (M+H).

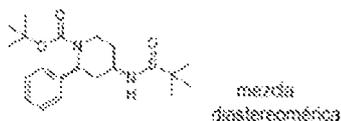
**Intermediario 2-5:**

**Intermediario 2-5-A; (+)-4-((terbutil-sulfinil)-imino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



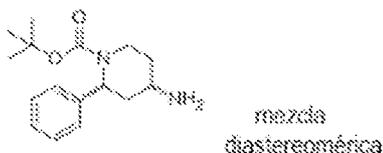
Una mezcla del 4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (+)-terbutilo (CAS: 849928-30-9, 1 gramo, 3.63 milimoles), y (+)-2-metil-propan-2-sulfinamida (0.6 gramos, 4.95 milimoles) en Zr(O-*t*Bu)<sub>4</sub> en tolueno (15 mililitros, 7.50 milimoles), se agitó a 100°C durante 1.75 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A la mezcla se le agregó entonces Celite®, seguido por NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. La mezcla se agitó durante 0.25 horas, y entonces se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica entonces se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 379.4 (M+H).

**Intermediario 2-5-B; 4-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (+)-terbutilo**



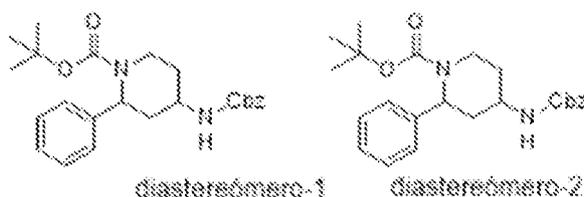
5 A una solución del 4-((terbutil-sulfinil)-imino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (+)-terbutilo, el intermediario **2-5-A** (600 mili-gramos, 1.585 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros) a 0°C, se le agregó NaBH<sub>4</sub> (600 miligramos, 15.86 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y entonces se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar los compuestos del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 381.4 (M+H).

**Intermediario 2-5-C; (+)-4-amino-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



10 Una solución del 4-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de (+)-terbutilo, el intermediario **2-5-B** (60 miligramos, 1.579 milimoles) en HCl 0.5M en metanol (MeOH) (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y entonces se apagó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. La mezcla se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y entonces se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar los compuestos del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 277.4 (M+H).

**Intermediario 2-5-D; (+)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y (+)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2)**

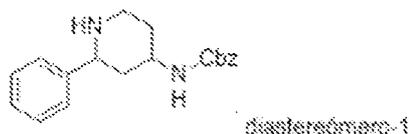


20 A una suspensión del (+)-4-amino-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-5-C** (434 miligramos, 1.57 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mililitros)/5 % de NaHCO<sub>3</sub> (10 mililitros), se le agregó Cbz-Cl (500 microlitros, 3.50 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La reacción se apagó con *N,N*-dimetil-etilen-diamina (0.25 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O, HCl acuoso 1M, H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(metanol (MeOH) al 10 % en EtOAc) = 74/26], para proporcionar, en orden de elución respectiva, el (+)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (diaestereómero-1), y el (+)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.17 - 7.41 (m, 10H), 5.61 (br. d, J = 6.10 Hz, 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.02 (s, 2H), 4.06 (br. d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 2.75 (br. dd, J = 12.90, 13.10 Hz, 1H), 2.60 (br. d, J = 13.10 Hz, 1H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 - 1.40 (m, 1H).

35 (Diaestereómero-2); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.10 - 7.46 (m, 10H), 5.01 - 5.17 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 3.72 - 3.82 (m, 1H), 3.21 - 3.32 (m, 1H), 2.19 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 2.01 (m, 1H), 1.50 - 1.59 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

**Intermediario 2-5; (+)- (2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1)**

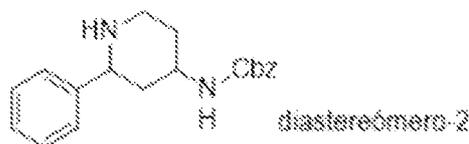


El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-5-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+)  $m/z$  311.4 (M+H).

5 **Intermediario 2-6:**

**(+)-(2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo**

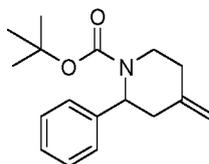
(diaestereómero-2)



10 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-5-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+)  $m/z$  311.4 (M+H).

**Intermediario 2-7:**

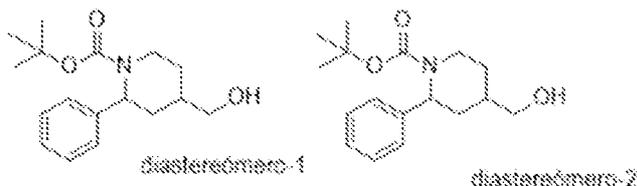
**Intermediario 2-7-A; (+)-4-metilen-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



15 A una solución de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (5 gramos, 14 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se le agregó *n*-BuLi (2.5 M, 5.5 mililitros, 13.75 milimoles). La mezcla se agitó luego a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 5 minutos, y entonces se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 0.5 horas. A la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se le agregó entonces una solución de (+)-4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2 gramos, 7.26 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y entonces se agitó a  $40^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. La reacción se apagó con metanol (10 mililitros), y entonces se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite<sup>®</sup>, que se enjuagó con  $\text{Et}_2\text{O}$ . El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/ $\text{EtOAc}$  = 81/19), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  274.4 (M+H).

20

25 **Intermediario 2-7-B; (+)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-1) y **(+)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-2)



Una mezcla del (+)-4-metilen-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-7-A** (580 miligramos, 2.122 milimoles), y 9-BBN en tetrahidrofurano (THF) (12 mililitros, 6 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante 2.75 horas. La mezcla entonces se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . A la mezcla se le agregó entonces  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1 mililitro, 32.6 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 0.5 horas. La mezcla entonces se diluyó con  $\text{EtOAc}$ . La mezcla se lavó entonces sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso,  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se

30

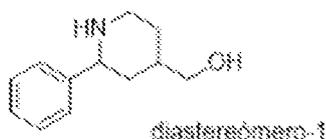
concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 68/32) para proporcionar, en orden de elución respectivo, el (+)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), y el (+)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2).

5 (Diaestereómero-1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 5.44 (br. s., 1H), 4.24 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (br. d, J = 12.60 Hz, 1H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 2.67 - 2.80 (m, 1H), 2.38 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 1.47 - 1.85 (m, 18H), 1.41 (br. s, 12H), 1.02 - 1.15 (m, 1H).

(Diaestereómero-2); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 4.78 (dd, J = 6.06, 10.36 Hz, 1H), 3.88 - 3.98 (m, 1H), 3.28 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 2.58 (t, J = 5.43 Hz, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 1.69 - 1.89 (m, 2H), 1.49 - 1.61 (m, 1H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.26 (s, 9H).

10

**Intermediario 2-7; (+)(2-fenil-piperidin-4-il)-metanol** (diaestereómero-1)

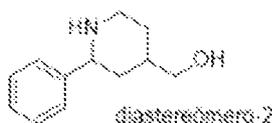


El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-7-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

15

**Intermediario 2-8:**

**(+)(2-fenil-piperidin-4-il)-metanol** (diaestereómero-2)

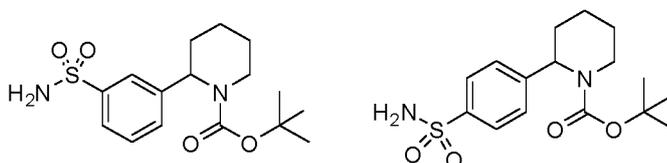


El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-(hidroxi-metil)-2-fenil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-7-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H).

20

**Intermediario 2-9:**

**Intermediario 2-9-A; (+)-2-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y (+)-2-(4-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



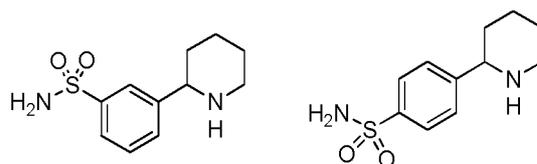
25

A 0°C, se agregó por goteo ácido cloro-sulfónico (0.536 mililitros, 8.00 milimoles) a la (+)-2-fenil-piperidina (0.322 gramos, 2 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le agregó entonces por goteo NH<sub>3</sub> 7N en metanol (MeOH) (30 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se concentró. El residuo resultante se suspendió en CH<sub>3</sub>CN (20 mililitros). A la mezcla se agregaron Boc<sub>2</sub>O (1.393 mililitros, 6.00 milimoles), y DMAP (200 miligramos, 1.64 mili-moles). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se disolvió entonces en H<sub>2</sub>O, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 2/8), para proporcionar los compuestos del título como una mezcla de los regioisómeros, los cuales se utilizaron en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI-) *m/z* 339.4 (M-H).

30

35

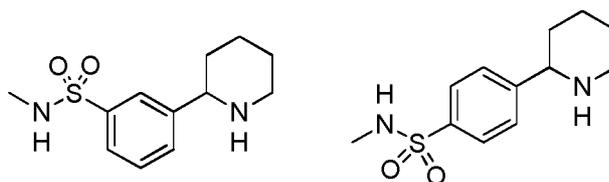
**Intermediario 2-9; (+)-3-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida, y (+)-4-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida**



Los compuestos del título (una mezcla de regioisómeros) se prepararon a partir de una mezcla del (+)-2-(3-sulfamoyl-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y el (+)-2-(4-sulfamoyl-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-9-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+)  $m/z$  241.3 (M+H).

5 **Intermediario 2-10:**

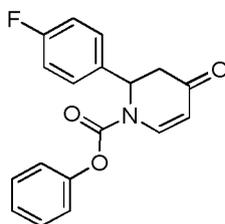
**(+)-N-metil-3-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida y (+)-N-metil-4-(piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida**



10 Los compuestos del título (como una mezcla de los regioisómeros) se sintetizaron de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-9** utilizando MeNH<sub>2</sub> al 33 % en EtOH en lugar de amoníaco 7N en metanol (MeOH). MS (ESI+)  $m/z$  255.3 (M+H).

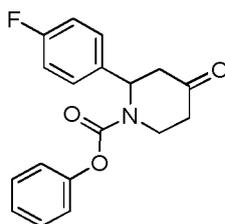
**Intermediario 2-11:**

**Intermediario 2-11-A; (+)-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de fenilo**



15 A una solución de 4-metoxi-piridina (1.1 gramos, 10 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) a -40°C, se le agregó bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio en tetrahidrofurano (THF) (1M, 11 mililitros, 11 milimoles), seguido por cloroformato de fenilo (1.566 gramos, 10.00 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) por goteo. La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.25 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. La reacción entonces se apagó con HCl al 10 % (30 mililitros), y toda la mezcla se agitó durante 0.5 horas. La reacción se diluyó con salmuera y EtOAc, y la capa orgánica entonces se separó. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  277.4 (M+H).

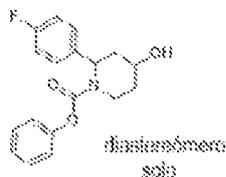
25 **Intermediario 2-11-B; (+)-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de fenilo**



Una solución del (+)-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de fenilo, el intermediario **2-11-A** (1.090 gramos, 3.5 milimoles) en metanol (MeOH) (150 mililitros) se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % cartucho a 10 bar

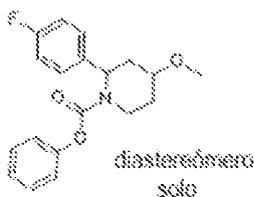
en un H-cube®. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+)  $m/z$  314.3 (M+H).

**Intermediario 2-11-C; (+)-2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo**



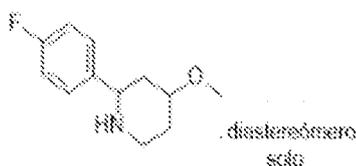
- 5 A una solución del 2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de (+)-fenilo, el intermediario **2-11-B** (1.1 gramos, 3.51 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó NaBH<sub>4</sub> (0.266 gramos, 7.02 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y entonces se apagó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla se concentró parcialmente. El residuo resultante entonces se diluyó con salmuera, y entonces se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/6), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  316.4 (M+H).

**Intermediario 2-11-D; (+)-2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo**



- 15 A una solución del (+)-2-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo, el intermediario **2-11-C** (1.37 gramos, 4.34 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros), se le agregó NaH (0.261 gramos, 6.52 milimoles). La mezcla de reacción se agitó luego durante 0.25 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó entonces yoduro de metilo (0.407 mililitros, 6.52 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y entonces se apagó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 6/4), para proporcionar el compuesto del título como un solo diaestereómero. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 4H), 5.33 - 5.38 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.44 (ddd, J = 4.04, 12.22, 13.42 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.39 - 2.46 (m, 1H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 1.81 - 1.98 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  330.4 (M+H).

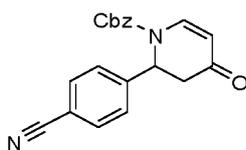
**Intermediario 2-11; (+)-2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidina**



- 30 A una solución del 2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de fenilo, el intermediario **2-11-D** (290 miligramos, 0.88 milimoles) en *i*PrOH (4 mililitros), se le agregó KOH (400 mili-gramos). La reacción se calentó a 100°C durante 2 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo cuatro veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+)  $m/z$  210.3 (M+H).

**Intermediario 2-12:**

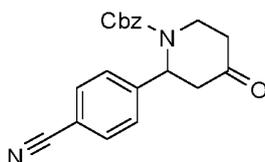
**Intermediario 2-12-A; (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de bencilo**



5 A una solución de 4-bromo-benzonitrilo (17 gramos, 93 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó por goteo una solución de complejo de cloruro de litio-cloruro de isopropil-magnesio (1.3M en tetrahidro-furano (THF), 70 mililitros, 91 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (300 mililitros), y entonces se enfrió a  $-5^{\circ}\text{C}$ . A la mezcla se le agregó entonces 4-metoxi-piridina (8.37 mililitros, 82 milimoles), seguida por Cbz-Cl (12 mililitros, 84 milimoles), mientras que se mantuvo la temperatura interna por debajo de  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó luego a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1.5 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción entonces se apagó con HCl acuoso 5M. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces con  $\text{H}_2\text{O}$  dos veces,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5 %, y salmuera, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El extracto entonces se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró. El residuo resultante entonces se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  (aproximadamente 100 mililitros). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, para dar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  333.3 (M+H).

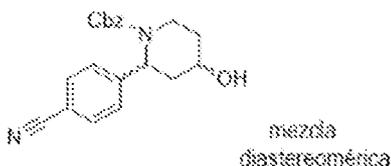
15

**Intermediario 2-12-B; (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



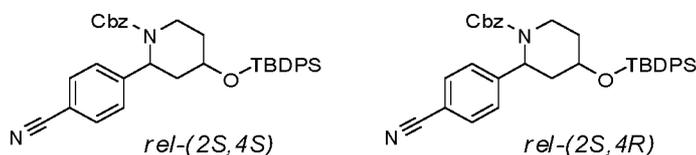
20 Una suspensión del (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-A** (13 gramos, 39.1 milimoles), y zinc (5 gramos, 76 milimoles) en AcOH (50 mililitros) se agitó a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con  $\text{Et}_2\text{O}$ . El filtrado se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La capa de  $\text{Et}_2\text{O}$  se lavó entonces sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5 % (dos veces),  $\text{H}_2\text{O}$  (dos veces), y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+)  $m/z$  335.3 (M+H).

25 **Intermediario 2-12-C; (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo** (mezcla diaestereomérica)



30 A una solución del (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-B** (8 gramos, 23.93 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó  $\text{LiBH}_4$  en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros, 40.0 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La reacción entonces se apagó con  $\text{KHSO}_4$  acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró, para proporcionar los compuestos del título como una mezcla diaestereomérica, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+)  $m/z$  337.3 (M+H).

35 **Intermediario 2-12-D; (+)-rel-(2S,4S)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo y (+)-rel-(2S,4R)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo**

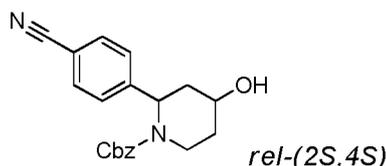


A una solución del (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-12-C** (8.04 gramos, 23.9 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (40 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron imidazol (5 gramos, 73.4 milimoles), y TBDPS-Cl (8.5 mililitros, 33.1 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 20.5 horas. La reacción entonces se apagó con metanol. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 86/14), para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el (+)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo y el (+)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo.

10 (+)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.27 - 7.53 (m, 13H), 6.79 - 6.83 (m, 2H), 5.43 (br. d, J = 4.50 Hz, 1H), 5.06 - 5.15 (m, 2H), 4.04 - 4.12 (m, 1H), 3.54 - 3.63 (m, 1H), 2.60 (dt, J = 3.03, 13.64 Hz, 1H), 2.23 - 2.30 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 2H), 1.59 (ddt, J = 5.05, 10.48, 12.82 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).

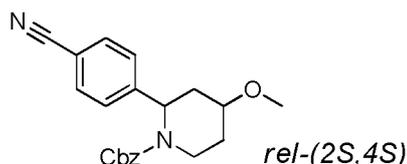
15 (+)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.22 - 7.47 (m, 17H), 5.37 (br. d, J = 6.60 Hz, 1H), 5.02 - 5.12 (m, 2H), 4.16 - 4.21 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 3.49 (dt, J = 3.03, 13.14 Hz, 1H), 2.34 - 2.41 (m, 1H), 2.01 - 2.08 (m, 1H), 1.47 - 1.56 (m, 1H), 1.35 - 1.41 (m, 1H), 0.73 (s, 9H).

**Intermediario 2-12-E; (+)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



20 A una solución de TBAF en tetrahidrofurano (THF) (1M, 20 mililitros, 20 milimoles), se le agregó el (+)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-D** (3.5 gramos, 6.09 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y entonces se diluyó con Et<sub>2</sub>O. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 5H), 5.57 (br. d, J = 5.00 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.12 - 4.19 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 3.06, 13.51 Hz, 1H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 2H), 1.31 - 1.44 (m, 1H).

**Intermediario 2-12-F; (+)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



30 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. MS (ESI+) *m/z* 351.4 (M+H).

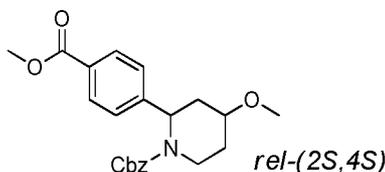
**Intermediario 2-12-G; (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico**



35 Una mezcla del (+)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-F** (9 gramos, 14.38 milimoles), e hidrato de Ba(OH)<sub>2</sub> (16 gramos, 57.3 milimoles) en *i*PrOH/H<sub>2</sub>O (15 mililitros/50 mililitros) se agitó a 80°C durante 15 horas, y entonces a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado entonces se acidificó mediante HCl acuoso 5M (a un pH de aproximadamente 3). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O dos veces, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 370.3 (M+H).

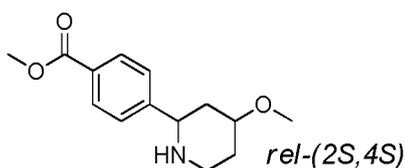
40

**Intermediario 2-12-H; (+)-*rel*-(2S,4S)-4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



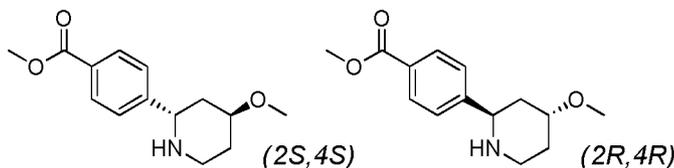
A una solución del (+)-4-(*rel*-(2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico, el intermediario **2-12-G** (10 gramos, 15.16 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros), se le agregó HCl en MeOH, el cual se preparó mediante la adición de SOCl<sub>2</sub> (6 mililitros, 82 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros). La mezcla se agitó luego a 40°C durante 1.75 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % (dos veces), H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 68/32), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 384.3 (M+H).

**Intermediario 2-12; (+)-4-(*rel*-(2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo**



Una mezcla del *rel*-(2S,4S)-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-H** (6 gramos, 15.65 milimoles), y Pd/C (5 %) (1 gramos, 15.65 milimoles) en metanol (MeOH) (30 mililitros), se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 2 horas. El gas de H<sub>2</sub> se reemplazó con N<sub>2</sub>. El catalizador se removió entonces mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 250.3 (M+H).

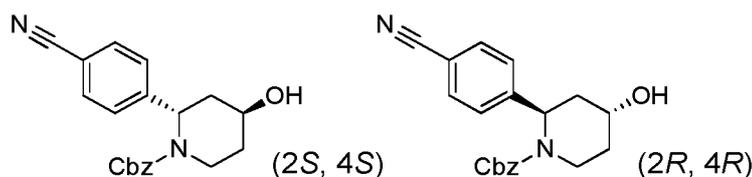
**Intermediario 2-12b; (+)-4-(((2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo y (-)-4-(((2R,4R)-4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo**



La resolución de los enantiómeros del (+)-4-(*rel*-(2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-12**, se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AS-H CHIRALPAK® con el 5 % (MeOH con NH<sub>4</sub>OH 5 mM) en CO<sub>2</sub> para dar el (+)-4-(((2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo (pico 1, *t<sub>r</sub>* = 2.8 minutos), y el (-)-4-(((2R,4R)-4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo (pico 2, *t<sub>r</sub>* = 4.1 minutos). La estereoquímica absoluta del (+)-4-(((2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il))-benzoato de metilo se confirmó mediante difracción de rayos-X de un solo cristal.

**Intermediario 2-13:**

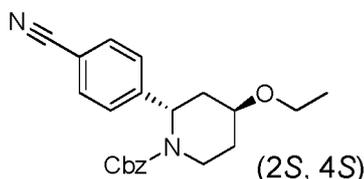
**Intermediario 2-13-A; (-)-(2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



La resolución de los enantiómeros del (+)-*rel*-(2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-E**, se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con del 25 % (MeOH con NH<sub>4</sub>OH 5 mM) en CO<sub>2</sub> para dar el (+)(2R,4R)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (pico-1, *t<sub>r</sub>* = 2.8 minutos), y el (-)(2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-

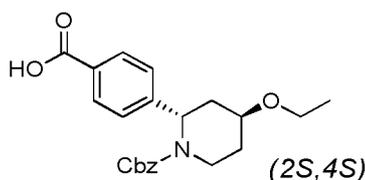
carboxilato de bencilo (pico-2,  $t_r$  = 4.5 minutos).

**Intermediario 2-13-B; (2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



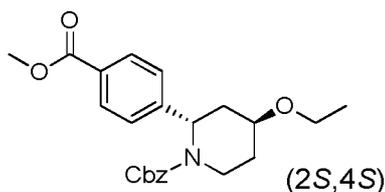
5 A una solución del (-)-(2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-13-A** (2 gramos, 5.95 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros) a 0°C, se le agregó EtI (1 mililitro, 12.37 milimoles), seguido por NaH (al 60 % en aceite, 400 miligramos, 10 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 15°C durante 1.5 horas. La reacción se apagó con metanol. La mezcla se agitó luego durante 0.25 horas. La mezcla entonces se diluyó con KHSO<sub>4</sub> acuoso medio-saturado, y entonces se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso 0.5M, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para  
10 proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+)  $m/z$  365.3 (M+H).

**Intermediario 2-13-C; 4-((2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico**



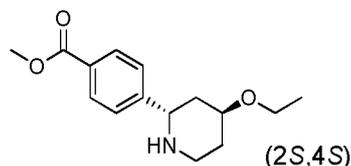
15 Una suspensión del (2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-13-B** (2.17 gramos, 5.95 milimoles), y hexahidrato de Ba(OH)<sub>2</sub> (6 gramos, 21.5 milimoles) en *i*PrOH/H<sub>2</sub>O (15 mililitros/40 mililitros) se agitó a 100°C durante 20 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó entonces con KHSO<sub>4</sub> acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O dos veces, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+)  $m/z$  384.3 (M+H).

**Intermediario 2-13-D; (2S,4S)-4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



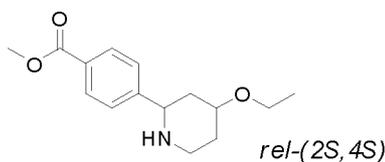
20 A una solución del 4-((2S,4S)-ácido 1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico, el intermediario **2-13-C** (1.0 gramo, 2.68 milimoles) en tolueno (10 mililitros)/MeOH (3 mililitros), se le agregó TMSCHN<sub>2</sub> en Et<sub>2</sub>O (3 mililitros, 6 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La reacción entonces se apagó con AcOH. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con  
25 NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % dos veces, H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 66/34), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  398.3 (M+H).

**Intermediario 2-13a; 4-((2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo:**



Una mezcla del (2S,4S)-4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-13-D** (1.8 gramos, 4.53 milimoles), y Pd/C (5 %) (200 miligramos, 4.53 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 5 horas. El gas de H<sub>2</sub> se reemplazó por N<sub>2</sub>. El catalizador se removió entonces mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 264.3 (M+H).

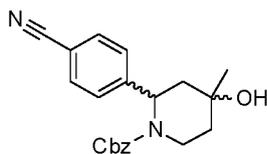
**Intermediario 2-13b; (+)-4-(rel-(2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo**



El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-*rel*-(2S,4S)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-E**, siguiendo las secuencias de métodos descrita en la síntesis del intermediario **2-13-B**, el intermediario **2-13-C**, y luego el Intermediario **2-13-D**. Datos analíticos; iguales a los del Intermediario **2-13**.

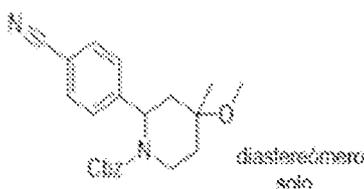
**Intermediario 2-14:**

**Intermediario 2-14-A; (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (mezcla diaestereomérica)**



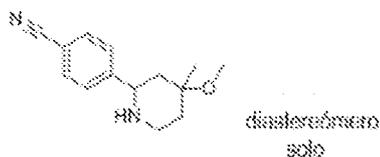
A una mezcla de CeCl<sub>3</sub> (516 miligramos, 2.093 milimoles), y tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a 0°C, se le agregó MeMgBr (3M en Et<sub>2</sub>O) (0.698 mililitros, 2.093 milimoles). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla a 0°C, se le agregó entonces una solución del (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-12-B** (500 miligramos, 1.495 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y entonces se apagó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado con ácido cítrico al 10 %. La mezcla se extrajo entonces dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1), para proporcionar el compuesto del título como un solo diaesterómero, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 351.0 (M+H).

**Intermediario 2-14-B; (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (un solo diaestereómero)**



El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (un solo diaestereómero), el intermediario **2-14-A** (70 miligramos, 0.200 milimoles), de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. El producto se caracterizó como sigue; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 5.38 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 4.10 (aparente, ddd, J = 2.5, 5.0, 13.4 Hz, 1H), 3.33 (aparente, dt, J = 3.1, 13.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (aparente, td, J = 2.3, 14.6 Hz, 1H), 1.54 (aparente, dt, J = 5.0, 13.4 Hz, 1H), 1.32 - 1.30 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.93 - 0.89 (m, 1H).

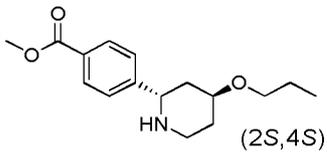
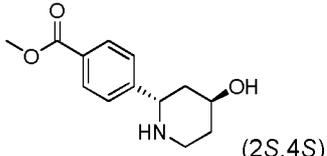
**Intermediario 2-14;**      **(+)-4-(4-metoxi-4-metil-piperidin-2-il)-benzonitrilo** (un solo diaestereómero)

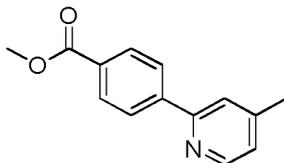


5 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (un solo diaestereómero), el intermediario **2-14-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12**. MS (ESI+)  $m/z$  231.0 (M+H).

Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (ESI+) ( $m/z$ )
		Material de partida	
2-15-1		(+)-4-( <i>rel</i> -(2S,4S)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo	203.3 (M+H)
		Intermediario 2-12-E	
2-15-2		(+)-4-( <i>rel</i> -(2S,4R)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo	203.3 (M+H)
		(+)- <i>rel</i> -(2S,4S)-isómero en Intermediario 2-12-D	
2-15-3		(+)-4-( <i>rel</i> -(2S,4S)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo	217.3 (M+H)
		Intermediario 2-12-F	
2-15-4		(+)-4-( <i>rel</i> -(2S,4R)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo	217.3 (M+H)
		(+)- <i>rel</i> -(2S,4S)-isómero in Intermediario 2-12-D	
2-15-5		(+)-4-( <i>rel</i> -(2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo	231.4 (M+H)
		Intermediario 2-12-E	

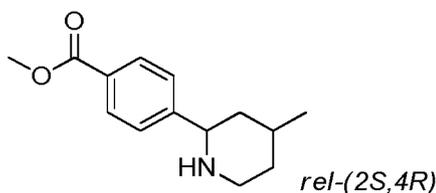
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (ESI+) ( <i>m/z</i> )
		Material de partida	
2-15-6		4-((2S,4S)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo	278.4 (M+H)
		(2S,4S)-isómero en Intermediario 2-13-A	
2-15-7		4-((2S,4S)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo	236.3 (M+H)
		(2S,4S)-isómero en Intermediario 2-13-A	

**Intermediario 2-16:****Intermediario 2-16-A; 4-(4-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo**

5

A una suspensión de la 2-cloro-4-metil-piridina (5 gramos, 39.2 milimoles), y ácido 4-(metoxi-carbonil)-fenil-borónico (8 gramos, 44.5 milimoles) en tolueno (50 mililitros), se le agregó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2M (30 mililitros), seguido por aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 gramos, 4.90 milimoles). Toda la mezcla entonces se agitó a 100°C durante 17 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con Et<sub>2</sub>O, y entonces se separó. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 76/24), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 228.1 (M+H).

10

**Intermediario 2-16; 4-(rel-(2S,4R)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de (+)-metilo**

15

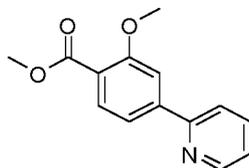
Una mezcla del 4-(4-metil-piridin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-16-A** (3 gramos, 13.20 milimoles), y PtO<sub>2</sub> (500 miligramos, 13.20 milimoles) en metanol (MeOH) (50 mililitros)/HCl 1M en metanol (MeOH) (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (50 psi (3.5 kg/cm<sup>2</sup>)) durante 20 horas. El gas de H<sub>2</sub> se reemplazó con N<sub>2</sub>. El catalizador se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol (MeOH), y se concentró. El residuo resultante se disolvió entonces en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y luego se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (Et<sub>3</sub>N al 0.5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 1/0 a 95/5), para proporcionar el compuesto del título aislado como un solo diaestereómero. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.98 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.14 - 3.21 (m, 1H), 2.74 -2.83 (m, 1H), 1.80 -1.87 (m, 1H),

20

1.64 -1.76 (m, 2H), 1.12 -1.27 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.36 Hz, 3H), MS (ESI+)  $m/z$  234.3 (M+H).

**Intermediario 2-17:**

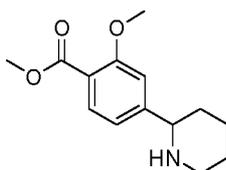
**Intermediario 2-17-A; 2-metoxi-4-(piridin-2-il)-benzoato de metilo**



- 5 Una mezcla del 4-bromo-2-metoxi-benzoato de metilo (1 gramo, 4.07 milimoles), 2-(tributil-estanol)-piridina (1.84 gramos, 5.01 mili-moles), CuI (155 miligramos, 0.81 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (235 miligramos, 0.203 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (8 mililitros), se agitó a 80°C durante 2 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 8/2), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+)  $m/z$  244.1 (M+H).

10

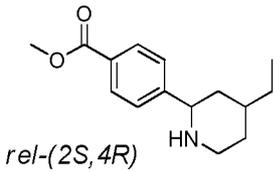
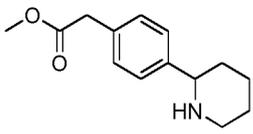
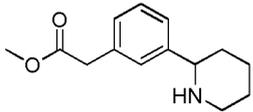
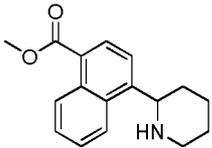
**Intermediario 2-17; (+)-2-metoxi-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo**



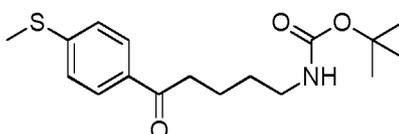
El compuesto del título se sintetizó a partir del 2-metoxi-4-(piridin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-17-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-16**. (APCI+) 250.2 (M+H).

- 15 Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

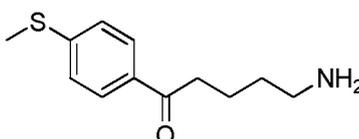
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( $m/z$ )
		Materiales de partida	
2-18-1		(+)-3-metil-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo	(APCI+) 234.0 (M+H)
		4-bromo-3-metil-benzoato de metilo y 2-(tributil-estanol)-piridina	
2-18-2		(+)-4-(5-metil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (un solo diaestereómero)	(APCI+) 234.0
		ácido 4-(metoxi-carbonil)-fenil-borónico y 2-bromo-5-metil-piridina	(M+H)
2-18-3		(+)-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-etil-piperidin-2-il)-benzoato de	(ESI+)

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Materiales de partida	
	 <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )	metilo	248.2 (M+H)
		2-bromo-4-etil-piridina y ácido 4-(metoxi-carbonil)-fenil- borónico	
2-18-4		(+)-2-(4-(piperidin-2-il)-fenilo) acetato de metilo	(APCI+)
		2-bromo-piridina y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)-fenil)-acetato de metilo	234.1 (M+H)
2-18-5		(+)-2-(3-(piperidin-2-il)-fenilo) acetato de metilo	(APCI+)
		2-bromo-piridina y 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)-fenil)-acetato de metilo	234.0 (M+H)
2-18-6		(+)-4-(piperidin-2-il)-1-naftoato de metilo	(APCI+) 270.1 (M+H)

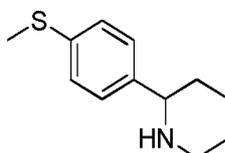
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( <i>m/z</i> )
		Materiales de partida	
		2-bromo-piridina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftoato de metilo	

**Intermediario 2-19:****Intermediario 2-19-A; (5-(4-(tiometil)-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo**

- 5 A una solución del 2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 85908-96-9, 4.98 gramos, 25 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (75 mililitros) a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno, se le agregó lentamente bromuro de (4-(tiometil)-fenil)-magnesio 0.5 N en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros, 25 milimoles) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 0.5 horas, y entonces la reacción se apagó con metanol y  $\text{KHSO}_4$  acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía
- 10 en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 6/4), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI-) *m/z* 322.3 (M-H).

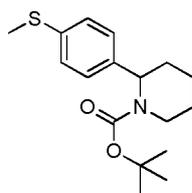
**Intermediario 2-19-B; 5-amino-1-(4-(tiometil)-fenil)-pentan-1-ona**

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del (5-(4-(tiometil)-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo, el intermediario **2-19-A**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+) *m/z* 224.2 (M+H).

**Intermediario 2-19-C; (+)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidina**

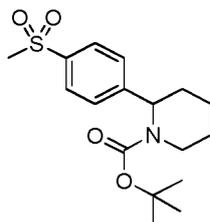
- 20 A la suspensión de la 5-amino-1-(4-(tiometil)-fenil)-pentan-1-ona, el intermediario **2-19-B** (3.9 gramos, 15 milimoles) en tolueno (50 mililitros), se le agregó lentamente  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$  (12.79 mililitros, 45.0 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, entonces se calentó a  $85^{\circ}\text{C}$  durante 2.5 horas, y luego se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$ . A la mezcla se le agregó entonces una suspensión de  $\text{NaBH}_4$  (2.27 gramos, 60 milimoles) en metanol (MeOH) (50 mililitros) por goteo. Después de terminarse la adición, a la mezcla se le agregaron sucesivamente  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y Celite®. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica entonces se separó. La capa acuosa se extrajo entonces dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se
- 25 secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 208.3 (M+H).

**Intermediario 2-19-D; (+)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



5 A una solución de la (+)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidina, el intermediario **2-19-C** (3 gramos, 14.47 milimoles) en acetonitrilo (30 mililitros), se le agregaron  $\text{Boc}_2\text{O}$  (4.03 mililitros, 17.36 milimoles), y DMAP (0.088 gramos, 0.723 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 0.5 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/6), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  308.4 (M+H).

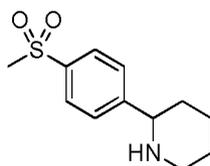
**Intermediario 2-19-E; (+)-2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



10 A una solución del (+)-2-(4-(tiometil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-19-D** (307 miligramos, 1 milimol) en EtOH (5 mililitros) a 0°C, se le agregó lentamente una mezcla de tetrahidrato de molibdato de amonio (371 miligramos, 0.300 milimoles), y  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 50 % en  $\text{H}_2\text{O}$  (1.4 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y luego se apagó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La mezcla se dividió. La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  340.4 (M+H).

15

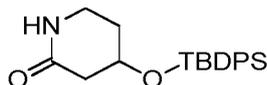
**Intermediario 2-19; (+)-2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidina**



20 El compuesto del título se preparó a partir del (+)-2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-19-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-1**. MS (ESI+)  $m/z$  240.3 (M+H).

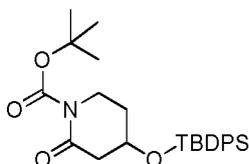
**Intermediario 2-20:**

**Intermediario 2-20-A; (+)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-ona**



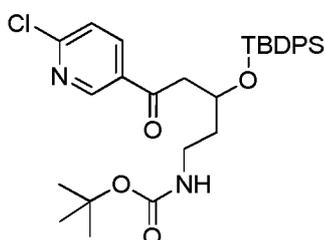
25 A una solución de la (+)-4-hidroxi-piperidin-2-ona (7.5 gramos, 65.1 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (60 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron imidazol (6 gramos, 88 milimoles), y TBDPS-Cl (22 mililitros, 86 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.25 horas. La mezcla entonces se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+)  $m/z$  354.3 (M+H).

30 **Intermediario 2-20-B; (+)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



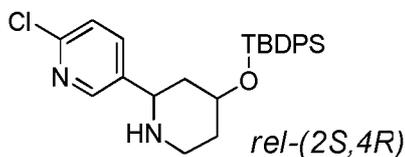
5 A una solución de la (+)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-ona, el intermediario **2-20-A** (23 gramos, 65 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron Boc<sub>2</sub>O (21.28 mililitros, 92 milimoles), y Et<sub>3</sub>N (13 mililitros, 94 milimoles), seguidos por DMAP (0.2 gramos, 1.637 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción entonces se apagó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/EtOAc = 77/23), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 454.4 (M+H).

10 **Intermediario 2-20-C; (+)-(3-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(6-cloro-piridin-3-il)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo**



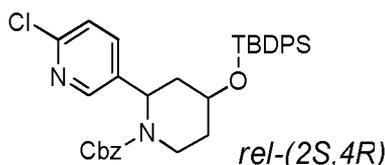
15 A una solución de la 2-cloro-5-yodo-piridina (14 gramos, 58.5 milimoles) en tetrahydrofurano (THF) (50 mililitros) a 0°C, se le agregó complejo de cloruro de litio/cloruro de isopropil-magnesio en tetrahydrofurano (THF) (1.3 M, 45 mililitros, 58.5 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. A una solución del (+)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-20-B** (20 gramos, 44.1 milimoles) en tetrahydrofurano (THF) (100 mililitros) a -78°C, se le agregó la mezcla anterior durante 15 minutos. La mezcla se agitó luego a -78°C durante 10 minutos. La mezcla se calentó entonces a 0°C, y entonces se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó con MeOH, seguido por KHSO<sub>4</sub> acuoso medio-saturado. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó entonces sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 567.2, 569.19 (M+H).

20 **Intermediario 2-20-D; (+)-5-(rel-(2S,4R)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-2-cloro-piridina**



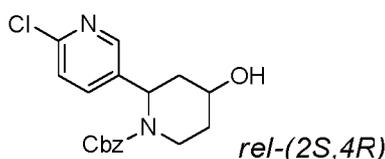
25 A una solución del (+)-(3-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(6-cloro-piridin-3-il)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo, el intermediario **2-20-C** (25 gramos, 44.1 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mililitros) a 0°C, se le agregó 2,6-lutidina (10 mililitros, 86 milimoles), seguida por TMSOTf (15 mililitros, 83 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 2 horas. A la mezcla se le agregó una cantidad adicional de 2,6-lutidina (6 mililitros, 51.5 milimoles), seguida por TMSOTf (6 mililitros, 33.2 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. La reacción a 0°C entonces se apagó con metanol (50 mililitros). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.25 horas. A la mezcla se le agregó entonces NaBH<sub>4</sub> (3 gramos, 79 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. La reacción entonces se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron, para dar el compuesto del título como un solo diaestereómero, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 451.1, 453.1 (M+H).

30 **Intermediario 2-20-E; (+)-rel-(2S,4R)-4-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



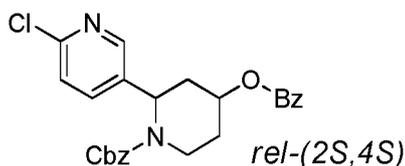
A una solución de la (+)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((*tert*butil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-2-cloro-piridina, el intermediario **2-20-D** (19.85 gramos, 44 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mililitros) a 0°C, se le agregó Et<sub>3</sub>N (10 mililitros, 72.1 milimoles), seguido por Cbz-Cl (10 mililitros, 70.0 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 2 horas. La reacción entonces se apagó con NH<sub>4</sub>OH 1M. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 595.3, 587.2 (M+H).

**Intermediario 2-20-F; (+)-*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



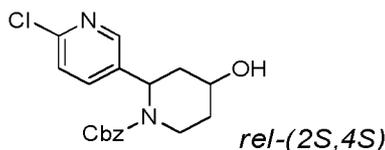
A una solución del (+)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((*tert*butil-difenil-silil)-oxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-E** (25.7 gramos, 44 milimoles) en metanol (MeOH) (100 mililitros), se le agregó una solución de HCl en MeOH, la cual se preparó mediante SOCl<sub>2</sub> (6.5 mililitros, 89 milimoles), y metanol (MeOH) (100 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces durante 2 horas a 40°C. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc = 61/39 a 25/75), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 347.2, 349.0 (M+H).

**Intermediario 2-20-G; (+)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



A una solución del (+)-*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-F** (7 gramos, 20.18 milimoles), ácido benzoico (4.2 gramos, 34.4 milimoles), y PPh<sub>3</sub> (8 gramos, 30.5 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros) a 0°C, se le agregó DEAD (4.2 mililitros, 26.5 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1 hora. La reacción se apagó con metanol. La mezcla entonces se absorbió sobre gel de sílice, la cual se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(EtOAc al 30 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 1/0 a 3/7], para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 451.1, 453.0 (M+H).

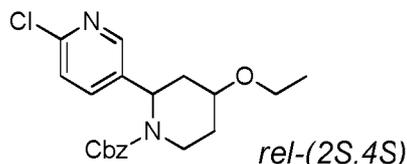
**Intermediario 2-20-H; (+)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



Una suspensión del (+)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-G** (9.02 gramos, 20 milimoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 gramos, 36.2 milimoles) en metanol (MeOH) (100 mililitros) se agitó a 60°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 93/7), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 8.23 - 8.26 (m, 1H), 7.59 (ddd, J = 0.92, 2.66, 8.41 Hz, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 6H), 5.57 (br. d, J = 4.90 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 2.91 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 2.43 -

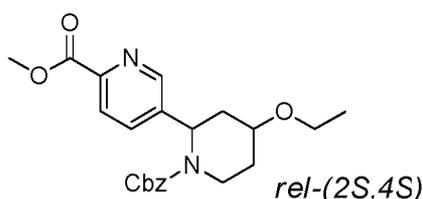
2.50 (m, 1H), 1.69 -1.85 (m, 2H), 1.31 -1.43 (m, 1H).

**Intermediario 2-20-I; (+)-*rel*-(2S,4S)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-etoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



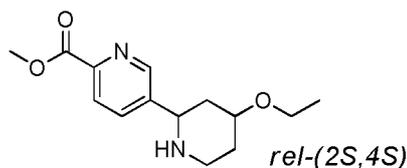
5 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-*rel*-(2S,4S)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-H**, utilizando EtI en lugar de MeI de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. MS (ESI+)  $m/z$  375.1, 377.4 (M+H).

**Intermediario 2-20-J; (+)-5-(*rel*-(2S,4S)-1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-picolinato de metilo**



10 Una solución del (+)-*rel*-(2S,4S)-2-(6-cloro-piridin-3-il)-4-etoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-20-I** (1.8 gramos, 4.80 milimoles), y Et<sub>3</sub>N (1.2 mililitros, 8.66 milimoles) en metanol (MeOH) (4 mililitros), se roció con gas de CO durante 5 minutos en un frasco. Se agregaron a la mezcla (*rac*)-BINAP (400 miligramos, 0.642 milimoles) y PdCl<sub>2</sub> (100 miligramos, 0.564 milimoles), y el frasco se tapó bajo una atmósfera de CO. La mezcla entonces se agitó a 100°C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. A la mezcla se le agregó una cantidad adicional de (*rac*)-BINAP (400 miligramos, 0.642 milimoles), seguida por PdCl<sub>2</sub> (100 miligramos, 0.564 milimoles). El frasco se llenó con gas de CO. La mezcla entonces se agitó a 120°C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 55/45), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  399.2 (M+H).

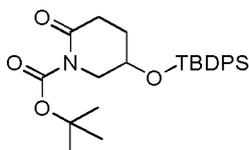
20 **Intermediario 2-20; (+)-5-(*rel*-(2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-picolinato de metilo**



El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-5-(*rel*-(2S,4S)-1-((benciloxi)-carbonil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-picolinato de metilo, el intermediario **2-20-J**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12**. MS (ESI+)  $m/z$  265.1 (M+H).

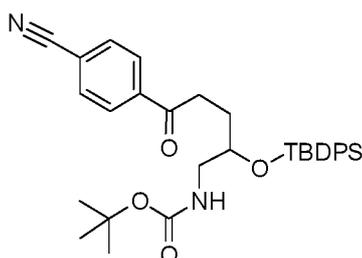
25 **Intermediario 2-21:**

**Intermediario 2-21-A; (+)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



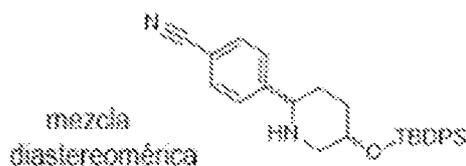
30 El compuesto del título se sintetizó a partir de la (+)-5-hidroxi-piperidin-2-ona (CAS: 19365-07-2) siguiendo los procedimientos descritos en la síntesis del intermediario **2-20-A** y luego del Intermediario **2-20-B**. MS (ESI+)  $m/z$  454.3 (M+H).

**Intermediario 2-21-B; (+)-(2-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(4-ciano-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo**



A una solución del complejo de  $i\text{PrMgCl-LiCl}$  en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros, 19.50 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros) a  $-78^\circ\text{C}$ , se le agregó una solución de 4-bromo-benzonitrilo (4 gramos, 21.98 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A una solución del (+)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-21-A** (6 gramos, 13.23 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros) a  $-78^\circ\text{C}$ , se le agregó la mezcla de reacción anterior durante 15 minutos. La mezcla se agitó luego a  $-78^\circ\text{C}$  durante 10 minutos, y entonces a  $0^\circ\text{C}$  durante 0.5 horas. La reacción entonces se apagó con MeOH, seguido por  $\text{KHSO}_4$  acuoso medio-saturado. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó entonces sucesivamente con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5%, y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo resultante se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+)  $m/z$  557.4 (M+H).

**Intermediario 2-21-C; (+)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-benzonitrilo** (mezcla diaestereomérica)



El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-2-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-5-(4-ciano-fenil)-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo, el intermediario **2-21-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-20-D**. MS (ESI+)  $m/z$  441.1 (M+H).

**Intermediario 2-21-D; (+)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo** (diaestereómero-1); y **(+)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo** (diaestereómero-2).



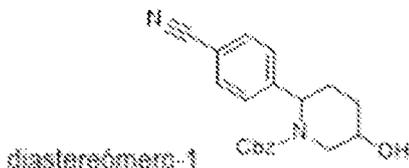
A una solución del (+)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-benzonitrilo (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-21-C** (5.77 gramos, 13 milimoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mililitros) a  $0^\circ\text{C}$ , se le agregó  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 mililitros, 36.1 milimoles), seguido por  $\text{Cbz-Cl}$  (5 mililitros, 35.0 milimoles) durante 0.25 horas. La mezcla se agitó luego a  $0^\circ\text{C}$  durante 2.5 horas. La reacción se apagó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 28%. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 87/13) para proporcionar, en orden de elución respectivo, el (+)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1); y el (+)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-2).

(Diaestereómero-1);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.58 - 7.70 (m, 6H), 7.20 - 7.45 (m, 13H), 5.58 (br. d,  $J = 2.00$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 11.98$  Hz, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 4.04 (br. d,  $J = 13.90$  Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 2.75 (dd,  $J = 1.47, 14.06$  Hz, 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.36 - 1.47 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

(Diaestereómero-2);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 8.31$  Hz, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 4H), 7.27 - 7.46 (m, 11H),

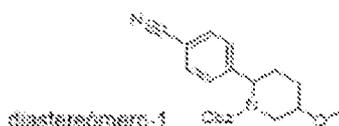
7.23 (br. s., 2H), 5.31 (br. d, J = 2.70 Hz, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 4.14 (br. d, J = 10.80 Hz, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 10.64, 12.84 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 14.31 Hz, 1H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

**Intermediario 2-21-E; (+)-2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo** (diaestereómero-1)



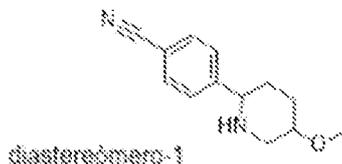
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-21-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12-E**. MS (ESI+)  $m/z$  337.1 (M+H).

**Intermediario 2-21-F; (+)-2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo** (diaestereómero-1)



- 10 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-21-E**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-2-A**. MS (ESI+)  $m/z$  351.2 (M+H).

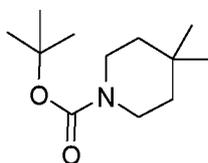
**Intermediario 2-21; (+)-4-(5-metoxi-piperidin-2-il)-benzoniitrilo** (diaestereómero-1)



- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-21-F**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12**. MS (ESI+)  $m/z$  217.1 (M+H).

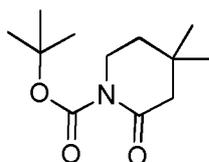
**Intermediario 2-22:**

**Intermediario 2-22-A; 4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



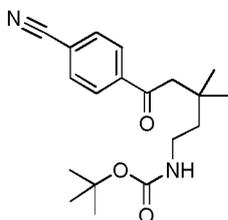
- 20
- 25 A una solución del clorhidrato de 4,4-dimetil-piperidina (6 gramos, 40.1 milimoles), y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (12.77 mililitros, 55.0 milimoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mililitros), se le agregó  $\text{Et}_3\text{N}$  (12 mililitros, 87 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 13 horas. La reacción se apagó con  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se extrajo entonces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La mezcla se lavó entonces sucesivamente con HCl acuoso 1M,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5 %, y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.33 - 3.40 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.26 - 1.33 (m, 4H), 0.94 (s, 6H).

**Intermediario 2-22-B; (+)-4,4-dimetil-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



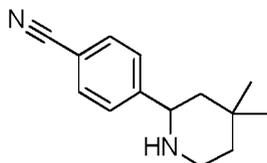
5 A una suspensión del 4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-22-A** (8.5 gramos, 40.0 milimoles), y  $\text{NaIO}_4$  (13 gramos, 60.8 milimoles) en EtOAc (50 mililitros)/ $\text{H}_2\text{O}$  (100 mililitros), se le agregó  $\text{RuCl}_3$  (1 gramo, 4.82 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 4.5 horas. A la mezcla se le agregó entonces una cantidad adicional de  $\text{NaIO}_4$  (8 gramos, 37.4 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 1 % acuoso, y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice. El gel de sílice se enjuagó con  $\text{Et}_2\text{O}$ . El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  228.2 (M+H).

**Intermediario 2-22-C; (+)-(5-(4-ciano-fenil)-3,3-dimetil-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo**



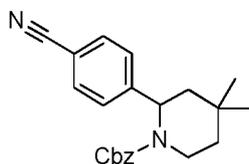
15 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4,4-dimetil-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-22-B**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-21-B**. MS (ESI+)  $m/z$  331.2 (M+H).

**Intermediario 2-22-D; (+)-4-(4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzonitrilo**



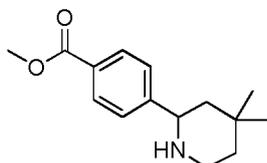
20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a partir del (+)-(5-(4-ciano-fenil)-3,3-dimetil-5-oxopentil)-carbamato de terbutilo, el intermediario **2-22-C**, siguiendo los métodos descritos en la síntesis del intermediario **2-19-B**, y entonces del Intermediario **2-19-C**. MS (ESI+)  $m/z$  215.3 (M+H).

**Intermediario 2-22-E; (+)-2-(4-ciano-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



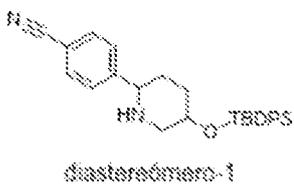
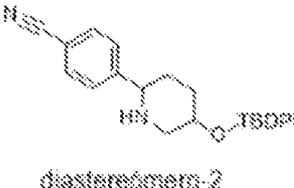
El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-(4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **2-22-D**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-20-E**. MS (ESI+)  $m/z$  349.1 (M+H).

25 **Intermediario 2-22; (+)-4-(4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo**

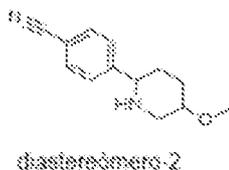
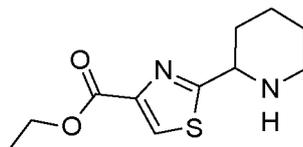


El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-2-(4-ciano-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-carboxilato de bencilo, el intermediario **2-22-E**, siguiendo los procedimientos descritos en la síntesis del intermediario **2-13-C**, del intermediario **2-13-D**, y entonces del Intermediario **2-13**. MS (ESI+)  $m/z$  248.1 (M+H).

- 5 Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( $m/z$ )
		Material de partida	
2-23-1		(+)-5-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-metoxi-piperidin-2-ilo) picolinato de metilo	(ESI+) 251.1
		Intermediario <b>2-20-H</b>	(M+H)
2-23-2	 <p>diastereómero-1</p>	(+)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi) piperidin-2-il)-benzoniitrilo, (diastereómero-1)	(ESI+) 441.0
		Diaestereómero-1 descrito como Intermediario <b>2-21-D</b>	(M+H)
2-23-3	 <p>diastereómero-2</p>	(+)-4-(5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-piperidin-2-il)-benzoniitrilo, (diastereómero-2)	(ESI+) 441.0
		Diaestereómero-2 descrito como Intermediario <b>2-21-D</b>	(M+H)
2-23-4		(+)-4-(5-metoxi-piperidin-2-il)-benzoniitrilo (diastereómero-2)	(ESI+) 217.1 (M+H)

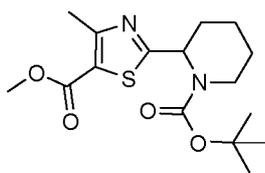
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( <i>m/z</i> )
		Material de partida	
		Diaestereómero-2 descrito como <b>Intermediario 2-21-D</b>	

**Intermediario 2-24:****(+)-2-(piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxilato de etilo**

5

Una mezcla del (+)-2-carbamotioil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 569348-09-0, 99 miligramos, 0.405 milimoles), y piruvato de bromo-etilo (79 miligramos, 0.405 milimoles) en EtOH (3 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 241.3 (M+H).

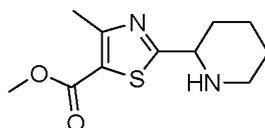
10

**Intermediario 2-25:****Intermediario 2-25-A; (+)-2-(1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo**

15

A una solución del (+)-2-carbamotioil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (187 miligramos, 0.765 milimoles) en EtOH (5 mililitros) a 50°C, se le agregó 2-cloro-aceto-acetato de metilo (138 miligramos, 0.918 milimoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante entonces se diluyó con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó entonces sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (heptano/ EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 340.9 (M+H).

20

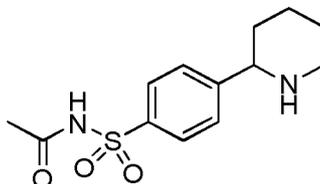
**Intermediario 2-25; (+)-4-metil-2-(piperidin-2-il)-tiazol-5-carboxilato de metilo**

A una solución del (+)-2-(1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo, el intermediario **2-25-A** (115 miligramos, 0.338 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA). Toda la mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y luego se

lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 240.9 (M+H).

**Intermediario 2-26:**

**(+)-*N*-((4-(piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida**



5

A una solución de una mezcla del (+)-2-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y el (+)-2-(4-sulfamoil-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **2-9-A** (0.11 gramos, 0.25 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó Et<sub>3</sub>N (0.14 mililitros, 0.97 milimoles), seguido por Ac<sub>2</sub>O (0.09 mililitros, 0.97 milimoles). La mezcla se agitó luego durante 20 minutos. La mezcla de reacción entonces se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

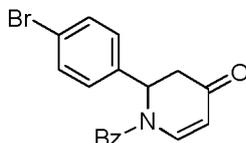
10

A una solución del residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.25 mililitros, 3.2 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró, para dar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA), el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 283.1 (M+H).

15

**Intermediario 2-27:**

**Intermediario 2-27-A; (+)-1-benzoil-2-(4-bromo-fenil)-2,3-dihidro-piridin-4(1H)-ona**



20

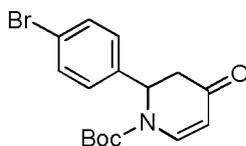
A una suspensión de Mg (1.2 gramos, 50 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó yodo (50 miligramos), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla se le agregó entonces 1,4-dibromo-benceno (11.8 gramos, 50 milimoles) en porciones, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, para proporcionar el bromuro de 4-bromo-fenil-magnesio en tetrahidrofurano (THF).

25

A una solución de 4-metoxi-piridina (1.52 gramos, 13.9 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de benzoilo (1.6 mililitros, 13.9 mili-moles), seguido por trifluoro-metansulfonato de trimetil-sililo (3.06 gramos, 13.8 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y entonces se enfrió a -78°C. A la mezcla a -78°C, se le agregó entonces el bromuro de 4-bromo-fenil-magnesio en tetrahidrofurano (THF), y entonces la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla entonces se apagó con HCl 2M (50 mililitros). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea de gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 357.8 (M+H).

30

**Intermediario 2-27-B; (+)-2-(4-bromo-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo**

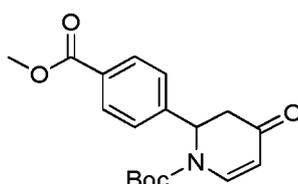


35

Una mezcla del Intermediario **2-27-A** (700 miligramos, 1.97 milimoles), y NaOMe al 25 % en metanol (MeOH) (5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y entonces se concentró. Al residuo resultante

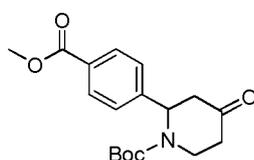
5 en tetrahidrofurano (THF) (8 mililitros) se le agregaron  $\text{Boc}_2\text{O}$  (955 miligramos, 4.38 milimoles), y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5 mililitros, 3.28 milimoles), seguidos por DMAP (130 miligramos, 1.06 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/ $\text{EtOAc}$  = 1/0 a 7/3), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  294.9 (M-*t*Bu)<sup>+</sup>.

**Intermediario 2-27-C; (+)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de terbutilo**



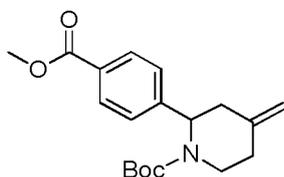
10 Una mezcla del Intermediario **2-27-B** (7.8 gramos, 22.2 milimoles),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (10 mililitros, 57.4 milimoles),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.2 gramos, milimoles, 5.34 milimoles), y dppp (4.2 gramos, 10.2 mili-moles) en  $\text{DMSO}/\text{MeOH}$  (60 mililitros/60 mililitros), se agitó a 80°C durante 16 horas bajo una atmósfera de gas de  $\text{CO}$  (100 psi (7 kg/cm<sup>2</sup>)). La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se extrajo entonces con  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica se concentró entonces. Al residuo resultante y  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mililitros, 71 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), se le agregó  $\text{Boc}_2\text{O}$  (8 gramos, 36.7 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), seguido por una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se concentró. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/ $\text{EtOAc}$  = 1/0 a 4/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI-)  $m/z$  331.0 (M-H) (ESI+)  $m/z$  231.95 (M-Boc)<sup>+</sup>.

**Intermediario 2-27-D; (+)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



20 Una mezcla del Intermediario **2-27-C** (4.5 gramos, 13.6 milimoles), y  $\text{Pd}/\text{C}$  (al 10 %, 800 miligramos) en metanol ( $\text{MeOH}$ ) (25 mililitros), se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  (40 psi (2.8 kg/cm<sup>2</sup>)) durante 2 horas. El gas de  $\text{H}_2$  se reemplazó con  $\text{N}_2$ , y entonces el catalizador se removió mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/ $\text{EtOAc}$  = 1/0 a 3/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI-)  $m/z$  333.1 (M-H).

**Intermediario 2-27-E; (+)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metilen-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



30 A una suspensión de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (480 miligramos, 1.34 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros) a 0°C, se le agregó  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (153 miligramos, 1.36 milimoles). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.5 horas. A la mezcla se le agregó entonces una solución del Intermediario **2-27-D** (300 miligramos, 0.90 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se apagó con  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se extrajo entonces con  $\text{EtOAc}$ . La fase orgánica se secó entonces sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/ $\text{EtOAc}$  = 1/0 a 9/1), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.53 (brd, J = 3.8 Hz, 1H), 4.83 (br. s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.61-2.87 (m, 3H), 2.16-2.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

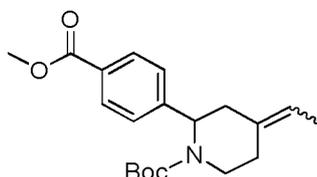
**Intermediario 2-27; (+)-4-(6-azaespiro-[2.5]-octan-5-il)-benzoato de metilo**



- 5 A una solución de dietil-zinc (1M en hexano, 14 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mililitros) a -40°C, se le agregó diiodo-  
metano (1.1 mililitros, 13.8 milimoles). La mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 0.5 horas. A la mezcla  
se le agregó entonces una solución del Intermediario **2-27-E** (1.52 gramos, 4.6 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mililitros). La  
mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla entonces se apagó con H<sub>2</sub>O/salmuera. La  
mezcla se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El  
residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice  
(heptano/EtOAc = 1/0 a 1/4), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 246.0 (M+H).

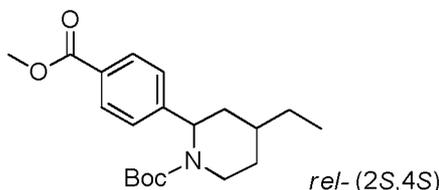
**Intermediario 2-28:**

- 10 **Intermediario 2-28-A; (+)-4-etiliden-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



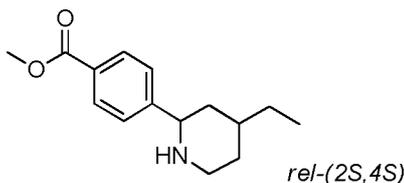
El compuesto del título se sintetizó a partir del intermediario **2-27-D** (220 miligramos, 0.66 milimoles), y bromuro de  
etil-trifenil-fosfonio (344 miligramos, 0.92 milimoles) de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-27-  
E**. MS (ESI+) *m/z* 246.0 (M-*t*Bu).

- 15 **Intermediario 2-28-B; (+)-rel-(2S,4S)-4-etil-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**



- 20 Una mezcla del Intermediario **2-28-A** (110 miligramos, 0.3 mili-moles), y Pd/C (al 10 %, 30 miligramos) en metanol  
(MeOH) (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (50 psi (3.5 kg/cm<sup>2</sup>)) durante 5 horas.  
El gas de H<sub>2</sub> se reemplazó con N<sub>2</sub>, y entonces el catalizador se removió mediante filtración a través de un tapón de  
Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante  
cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 3/1), para proporcionar  
el compuesto del título.

- 25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.49 (brs, 1H), 4.03-4.22 (m, 1H), 3.91  
(s, 3H), 2.68-2.83 (m, 1H), 2.34 (br, d, J = 14 Hz, 1H), 1.52-1.69 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.0-1.34 (m, 3H), 0.88 (t, J =  
7.1Hz, 3H).

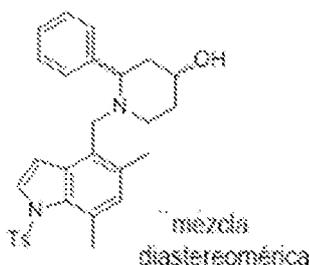
**Intermediario 2-28; (+)-4-(rel-(2S,4S)-4-etil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo**

A una solución del Intermediario **2-28-B** (40 miligramos, 0.115 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1 mililitros/1 mililitros) a  
0°C, se le agregó HCl 4M en dioxano (2 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 6 horas.

La mezcla entonces se concentró parcialmente. La mezcla entonces se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla entonces se hizo básica mediante NaHCO<sub>3</sub> (pH de aproximadamente 8). La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (dd, J' = 3 Hz, J'' = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.84-2.97 (m, 2H), 1.50-1.89 (m, 7H), 0.96 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

### Intermediario 3-1:

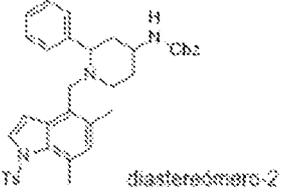
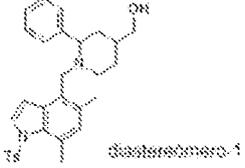
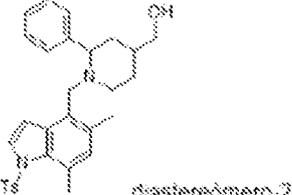
**(+)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol** (mezcla diaestereomérica)

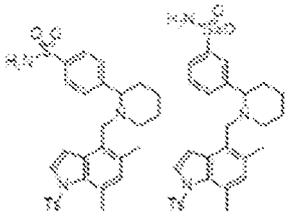
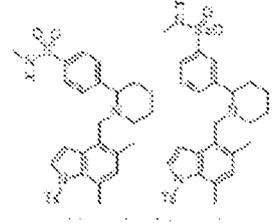


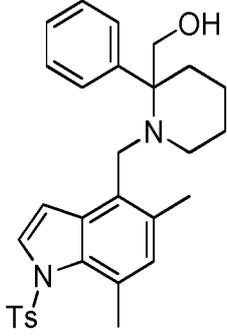
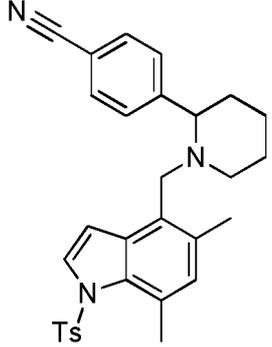
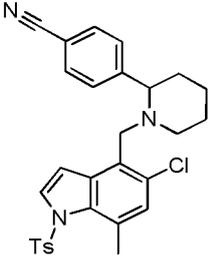
A una solución del (+)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica), el intermediario **2-1** (154 miligramos, 0.72 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (2 mililitros), se le agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (350 miligramos, 2.53 milimoles). La mezcla se agitó luego durante 10 minutos. A la mezcla se le agregó entonces 4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-6** (170 miligramos, 0.489 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se vertió en H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O (dos veces), y salmuera, se secó sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 75/25), para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros, la cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 489.4 (M+H).

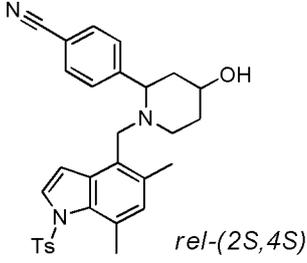
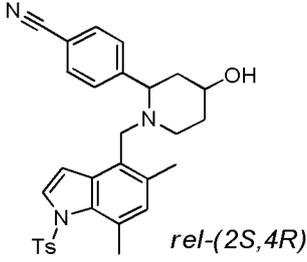
Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

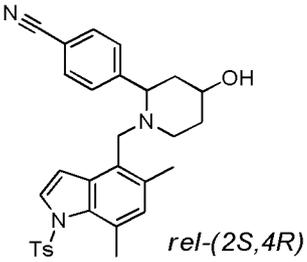
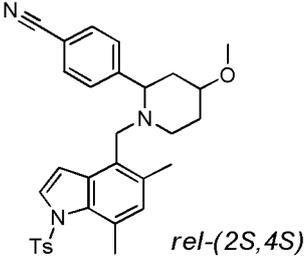
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( <i>m/z</i> )
		Material de partida	
3-2-1		(+)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol (mezcla diaestereomérica)	(ESI+) 503.5
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-2	(M+H)
3-2-2		(+)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1)	(ESI+) 622.6 (M+H)

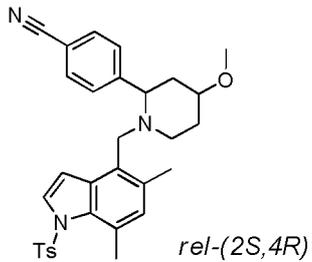
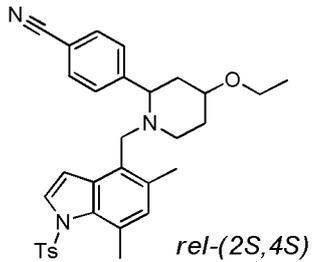
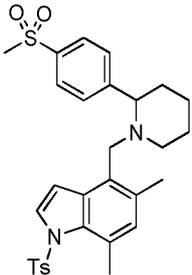
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-5	
3-2-3	 diastereómero-2	(+)-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diastereómero-2)	(ESI+) 622.6
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-6	(M+H)
3-2-4		(+)-5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1-tosil-1 <i>H</i> -indol	(ESI+) 473.2
		Intermediario 1-6 y 2-fenil-piperidina	(M+H)
3-2-5	 diastereómero-1	(+)(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diastereómero-1)	(ESI+) 503.5
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-7	(M+H)
3-2-6	 diastereómero-2	(+)(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diastereómero-2)	(ESI+) 503.5 (M+H)

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( <i>m/z</i> )
		Material de partida	
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-8	
3-2-7	 <p>(mezcla de regioisómeros)</p>	(+)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida y (+)-3-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida (mezcla de regioisómeros)	(ESI+) 552.4 (M+H)
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-9	
3-2-8	 <p>(mezcla de regioisómeros)</p>	(+)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)- <i>N</i> -metil-bencen-sulfonamida y (+)-3-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)- <i>N</i> -metil-bencen-sulfonamida	(ESI+) 566.6 (M+H)
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-10	
3-2-9		(+)-4-((2-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol	(ESI+) 521.5 (M+H)
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-11	

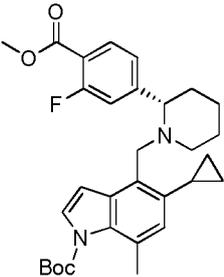
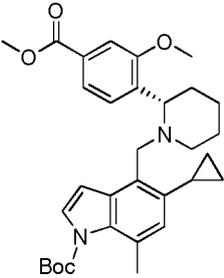
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( <i>m/z</i> )
		Material de partida	
3-2-10		(+)(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol	(ESI+) 503.3
		Intermediario 1-6 y (2-fenil-piperidin-2-il)-metanol (CAS: 161499-35-0)	(M+H)
3-2-11		(+)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo	(ESI+) 498.5
		Intermediario 1-6 y HCl de 4-(piperidin-2-il)-benzonitrilo (CAS: 1203685-85-1)	(M+H)
3-2-12		(+)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo	(ESI+) 518.4, 520.4
		Intermediario 1-9 y HCl de 4-(piperidin-2-il)-benzonitrilo	(M+H)
3-2-13		(+)-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo	(ESI+) 514.5 (M+H)

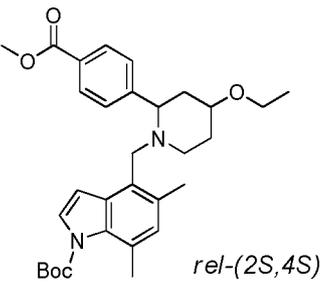
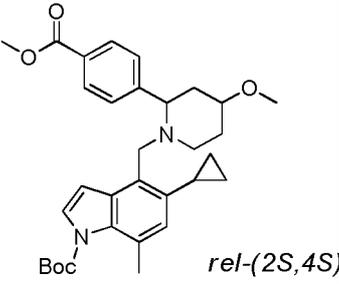
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
	 <i>rel-(2S,4S)</i>	<p><b>Intermediario 1-6 e</b> <b>Intermediario 2-15-1</b></p>	
<b>3-2-14</b>	 <i>rel-(2S,4R)</i>	<p>(+)-4-(<i>rel</i>-(2S,4R)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo</p> <p><b>Intermediario 1-6 e</b> <b>Intermediario 2-15-2</b></p>	<p>(ESI+) 514.5 (M+H)</p>

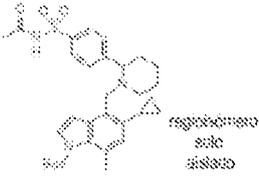
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
<b>3-2-14</b>	 <i>rel-(2S,4R)</i>	<p>(+)-4-(<i>rel</i>-(2S,4R)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo</p> <p><b>Intermediario 1-6 e</b> <b>Intermediario 2-15-2</b></p>	<p>(ESI+) 514.5 (M+H)</p>
<b>3-2-15</b>	 <i>rel-(2S,4S)</i>	<p>(+)-4-(<i>rel</i>-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo</p> <p><b>Intermediario 1-6 e</b> <b>Intermediario 2-15-3</b></p>	<p>(ESI+) 528.5 (M+H)</p>

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
3-2-16	 <i>rel-(2S,4R)</i>	(+)-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo	(ESI+) 528.5 (M+H)
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-15-4	
3-2-17	 <i>rel-(2S,4S)</i>	(+)-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo	(ESI+) 542.5 (M+H)
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-15-5	
3-2-18		(+)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1-tosil-1 <i>H</i> -indol	(ESI+) 551.5 (M+H)
		Intermediario 1-6 e Intermediario 2-19	
3-2-19		5-ciclopropil-4-((4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>terbutilo</i>	(ESI+) 503.5 (M+H)

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
		<b>Intermediario 1-8 y</b> HCl de (S)-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 1391547-09-3)	
3-2-20		(+)-5-ciclopropil-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-pirrolidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 489.5 (M+H)
3-2-21		<b>Intermediario 1-8 y</b> 4-(pirrolidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 908334-13-4)	(ESI+) 504.5 (M+H)

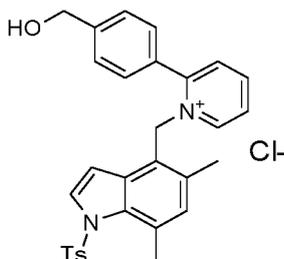
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
		Intermediario 1-8 y (S)-5-(2-piperidil)-piridin-2-carboxilato de metilo (CAS: 1213606-12-2)	
3-2-22		(S)-5-ciclopropil-4-((2-(3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 521.5 (M+H)
		<b>Intermediario 1-8</b> y (S)-2-fluoro-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 1336571-41-5)	
3-2-23		(S)-5-ciclopropil-4-((2-(2-metoxi-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 533.5 (M+H)

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
		Intermediario 1-8 y (S)-6-(-2-piperidil)-piridin-3-carboxilato de metilo (CAS: 1269996-93-1)	
3-2-24	 <p style="text-align: right;"><i>rel</i>-(2S,4S)</p>	<p>(+)-4-(<i>rel</i>-(2S,4S))(4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo</p> <p>(ESI+) 521.6 (M+H)</p>	<p>Intermediario 1-7 y Intermediario 2-13b</p>
3-2-25	 <p style="text-align: right;"><i>rel</i>-(2S,4S)</p>	<p>(+)-5-ciclopropil-4-(<i>rel</i>-(2S,4S))(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo</p> <p>(ESI+) 533.6 (M+H)</p>	<p>Intermediario 1-8 y Intermediario 2-12</p>

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( <i>m/z</i> )
		Material de partida	
3-2-26		(+)-4-((2-(4-( <i>N</i> -acetil-sulfamoil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 566.3
		Intermediario 1-8 y Intermediario 2-26	(M+H)

**Intermediario 3-3:**

**Intermediario 3-3-A; Cloruro de 1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-(4-(hidroxi-metil)-fenil)-piridin-1-io**

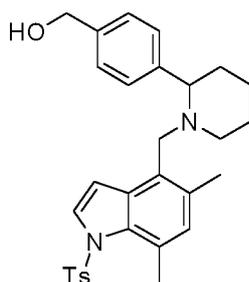


5

A una solución del (4-(piridin-2-il)-fenil)-metanol (CAS: 98061-39-3, 70 miligramos, 0.378 milimoles) en CH<sub>3</sub>CN (0.5 mililitros), se le agregó el 4-(cloro-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol, el intermediario **1-6** (100 miligramos, 0.287 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 70°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró, para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+) *m/z* 497.5 (M)<sup>+</sup>.

10

**Intermediario 3-3; (+)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol**



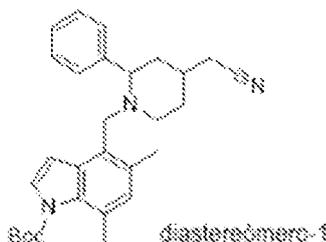
Una mezcla de cloruro de 1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-(4-(hidroxi-metil)-fenil)-piridin-1-io, el intermediario **3-3-A**, y PtO<sub>2</sub> (20 miligramos, 0.088 milimoles) en metanol (MeOH) (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante aproximadamente 4 horas. El gas de H<sub>2</sub> se reemplazó con N<sub>2</sub>. El catalizador se removió entonces mediante filtración a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró entonces, el cual se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/ EtOAc = 4/1 a 1/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 503.5 (M+H).

15

**Intermediario 4-1:**

**(+)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1)**

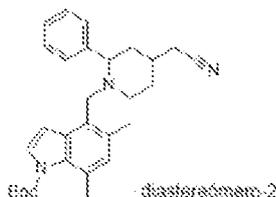
20



A una mezcla del (+)-2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-1), el intermediario **2-3** (46.7 miligramos, 0.233 milimoles), y  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (1 mililitro, 3.38 milimoles), se le agregó el 4-formil-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-5** (55 miligramos, 0.201 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (aproximadamente 2 mililitros). La mezcla se vertió entonces en una suspensión de  $\text{NaBH}_4$  (500 miligramos, 13.22 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) a 0°C por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla entonces se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agregaron Celite® y  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título sin ninguna purificación MS (ESI+)  $m/z$  458.5 (M+H).

#### Intermediario 4-2:

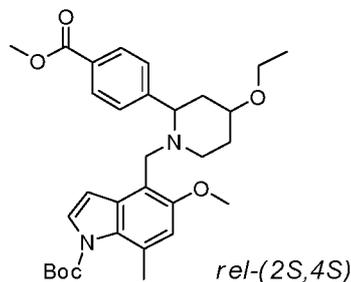
**(+)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo** (diaestereómero-2)



El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-2-(2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo (diaestereómero-2), el intermediario **2-4**, y el 4-formil-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-5**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **4-2**. MS (ESI+)  $m/z$  458.5 (M+H).

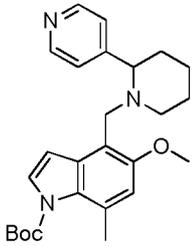
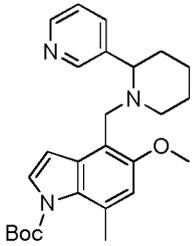
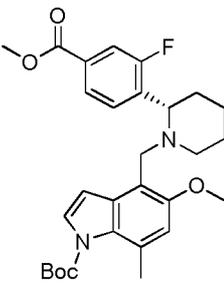
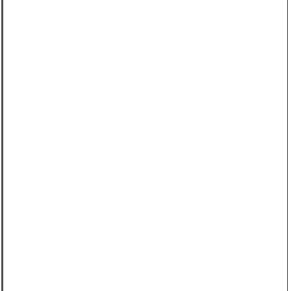
#### Intermediario 4-3:

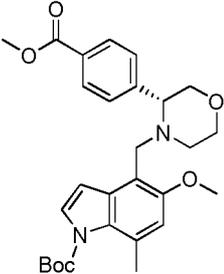
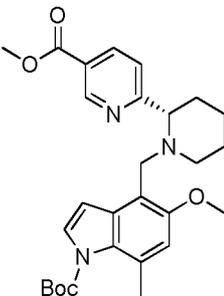
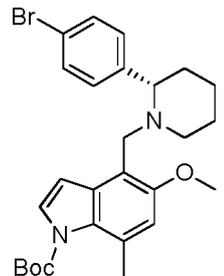
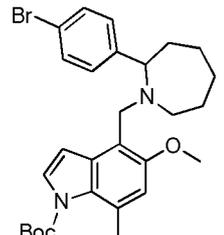
**(+)-4-(rel-(2S,4S)-4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo**

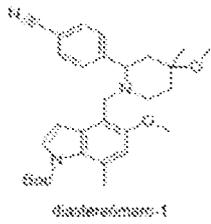


A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.5 gramos, 5.18 milimoles), y el (+)-4-(rel-(2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-13b** (1.185 gramos, 4.5 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se le agregó  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5 %,  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de mayor purificación. MS (ESI+)  $m/z$  537.4 (M+1).

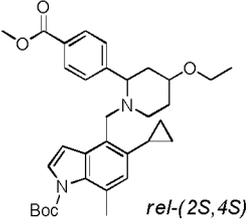
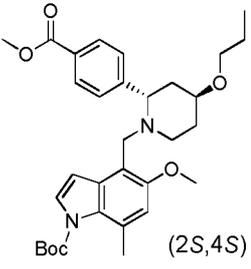
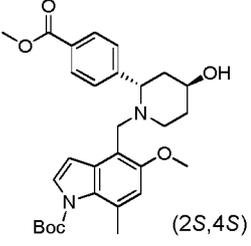
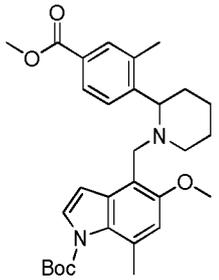
Los siguientes intermediarios se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente.

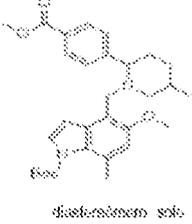
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
4-4-1		(+)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI) 436.1 (M+H)
		<b>Intermediario 1-3 y</b> (+)-2-(4-piridinil)-piperidina (CAS: 143924-51-0)	
4-4-2		(+)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI) 436.1 (M+H)
		<b>Intermediario 1-3 y</b> (+)-2-(3-piridinil)-piperidina (CAS: 13078-04-1)	
4-4-3		( <i>S</i> )-4-((2-(2-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI) 511.2 (M+H)
		<b>Intermediario 1-3 y</b> ( <i>S</i> )-4-((2-piperidil))-3-fluoro-benzoato de metilo (CAS: 1213320-08-1)	
4-4-4		( <i>R</i> )-5-metoxi-4-((3-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-morfolino)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 495.2 (M+H)

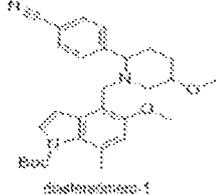
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
		<b>Intermediario 1-3 y</b> (R)-4-(morfolin-3-il)-benzoato de metilo (CAS: 1213450-66-8)	
4-4-5		(S)-5-metoxi-4-((2-(5-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo  <b>Intermediario 1-3 y</b> (S)-6-(2-piperidil)-piridin-3-carboxilato de metilo (CAS: 1269996-93-1)	(ESI+) 495.2 (M+H)
4-4-6		(S)-4-((2-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo  <b>Intermediario 1-3 y</b> (S)-2-(4-bromo-fenil)-piperidina	(APCI+) 513.2, 515.1 (M+H)
4-4-7		(+)-4-((2-(4-bromo-fenil)-azepan-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo  <b>Intermediario 1-3 y</b>	(APCI+) 527.2 (M+H)

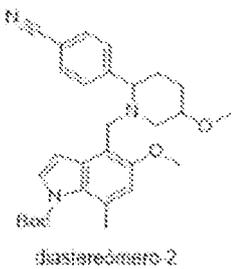
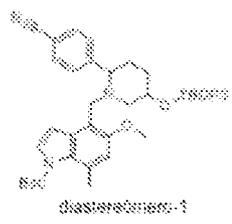
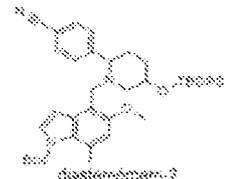
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
		2-(4-bromo-fenil)-azepano (CAS: 383129-24-6)	
4-4-8		(+)-4-((2-(3-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI+) 497.0 (M+H)
		Intermediario 1-3 y 2-(3-bromo-fenil)-piperidina (CAS: 383128-74-3)	
4-4-9	 <p>diastereómero-1</p>	(+)-4-((2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo (un solo diaestereómero)	MS (ESI+) m/z 504.2 (M+H)
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-14	

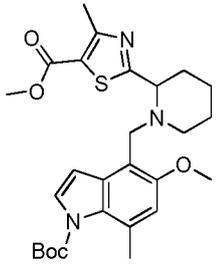
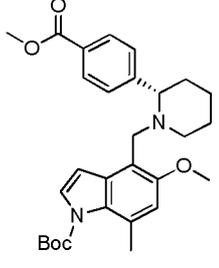
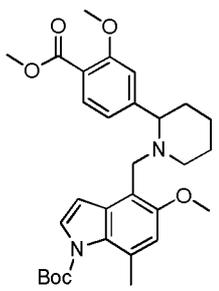
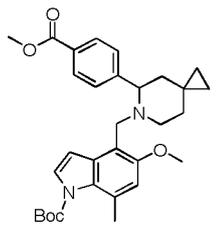
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
4-4-10		(+)-5-ciclopropil-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )(4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-	(ESI+)

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
	 <p style="text-align: center;"><i>rel</i>-(2S,4S)</p>	<p>metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo</p> <p><b>Intermediario 1-2 e</b> <b>Intermediario 2-13b</b></p>	<p>547.3 (M+H)</p>
<b>4-4-11</b>	 <p style="text-align: center;">(2S,4S)</p>	<p>5-metoxi-4-((2S,4S)(2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-propoxi-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo</p> <p><b>Intermediario 1-3 e</b> <b>Intermediario 2-15-6</b></p>	<p>(ESI+) 551.4 (M+H)</p>
<b>4-4-12</b>	 <p style="text-align: center;">(2S,4S)</p>	<p>4-((2S,4S)(4-hidroxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo</p> <p><b>Intermediario 1-3 e</b> <b>Intermediario 2-15-7</b></p>	<p>(ESI+) 509.4 (M+H)</p>
<b>4-4-13</b>	 <p style="text-align: center;">Boc</p>	<p>(+)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo</p>	<p>(APCI+) 507.2 (M+H)</p>

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-18-1	
4-4-14	 <p>diastereómero solo.</p>	(+)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-5-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo (un solo diaestereómero)	(APCI+) 507.4 (M+H)
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-18-2	
4-4-15		(+)-4-(( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-etil-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+) 521.4 (M+H)
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-18-3	
4-4-16		(+)-5-metoxi-4-((2-(4-(2-metoxi-2-oxo-etil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI+) 507.3 (M+1)
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-18-4	

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
4-4-17		(+)-5-metoxi-4-((2-(3-(2-metoxi-2-oxo-etil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	(APCI+) 507.2 (M+1)
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-18-5	
4-4-18		(+)-5-ciclopropil-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )(4-metoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	(ESI+) 534.3 (M+1)
		Intermediario 1-2 e Intermediario 2-23-1	
4-4-19	 <p>diastereómero-1</p>	(+)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (diastereómero-1)	(ESI+) 490.4 (M+H)

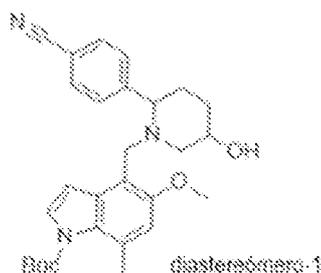
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-21	
4-4-20	 diastereómero 2	(+)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2)	(ESI+) 490.0
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-23-4	(M+H)
4-4-21	 diastereómero 1	(+)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1)	(ESI+) 714.4
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-23-2	(M+H)
4-4-22	 diastereómero 2	(+)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2)	(ESI+) 714.4
		Intermediario 1-3 y Intermediario 2-23-3	(M+H)
4-4-23		(+)-2-(1-((1-(terbutoxi-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxilato de etilo	(ESI+) 514.1
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-24	(M+H)

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
4-4-24		(+)-2-(1-((1-(terbutoxi-carbonil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo	(ESI+)
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-25	514.1 (M+H)
4-4-25		( <i>S</i> )-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+)
		Intermediario 1-3 y ( <i>S</i> )-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (CAS: 1213455-84-5)	493.5 (M+H)
4-4-26		(+)-5-metoxi-4-((2-(3-metoxi-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(ESI+)
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-17	523.3 (M+1)
4-4-27		(+)-5-metoxi-4-((5-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI+)
			519.1 (M+1)

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-27	
4-4-28		(+)-4-(( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-etil-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	(APCI+) 521.1 (M+1)
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-28	

**Intermediario 4-5:**

**4-((2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de (+)-terbutilo (diaestereómero-1)**

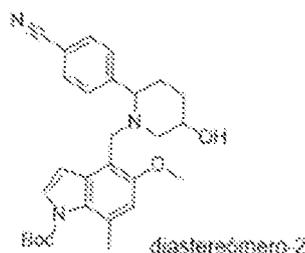


5

El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **4-4-21** (diaestereómero-1), de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12-E**. MS (ESI+) *m/z* 476.4 (M+H).

**Intermediario 4-6:**

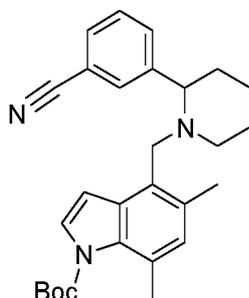
10 **(+)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-hidroxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2)**



5 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-((5-((terbutil-difenil-silil)-oxi)-2-(4-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **4-4-22** (diaestereómero-2), de una manera análoga a la preparación del Intermediario **2-12-E**. MS (ESI+) *m/z* 476.3 (M+H).

#### Intermediario 4-7:

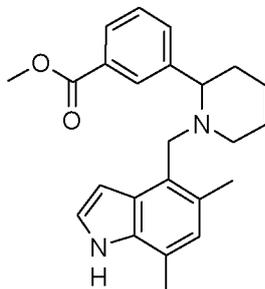
#### (+)-4-((2-(3-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo



10 A una solución del (+)-4-((2-(3-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-8** (200 miligramos, 0.402 milimoles), y cianuro de zinc (10.16 miligramos, 0.087 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (1.5 mililitros), se le agregó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 miligramos, 0.043 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 80°C durante 6 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 444.1 (M+H).

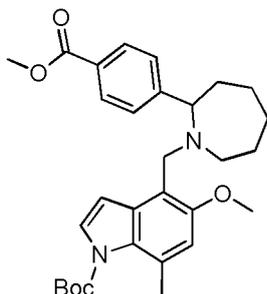
#### Intermediario 4-8:

#### (+)-3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

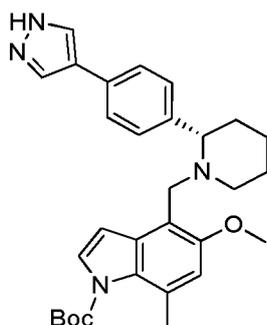


20 A una solución del (+)-4-((2-(3-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-8** (580 miligramos, 1.166 milimoles), Et<sub>3</sub>N (1 mililitro, 7.21 milimoles), y Pd(OAc)<sub>2</sub> (52.4 miligramos, 0.233 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (18 mililitros)/MeOH (18 mililitros), se le agregó 1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano (192 miligramos, 0.466 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 80°C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (100 psi (7 kg/cm<sup>2</sup>)) durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 377.1 (M+H).

#### Intermediario 4-9:

**(+)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-azepan-1-il)-metil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo**

5 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-((2-(4-bromo-fenil)-azepan-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-7**, de una manera análoga a la preparación del Intermediario **4-8**. MS (APCI+)  $m/z$  507.2 (M+1).

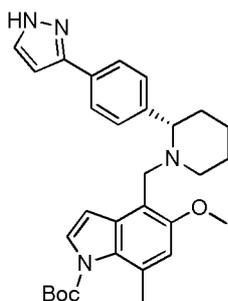
**Intermediario 4-10:****(S)-4-((2-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo**

10 A una suspensión del (S)-4-((2-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-6** (153 miligramos, 0.298 milimoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (89 miligramos, 0.46 milimoles), y  $K_2CO_3$  (124 miligramos, 0.9 milimoles) en dioxano (8 mililitros)/ $H_2O$  (2 mililitros), se le agregó  $Pd(PPh_3)_4$  (30 miligramos, 0.026 milimoles). La mezcla entonces se agitó a  $90^\circ C$  durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con  $NaHCO_3$  acuoso al 5 %,  $H_2O$  y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  501.3 (M+H).

15

**Intermediario 4-11:**

20 **(S)-4-((2-(4-(1H-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo**



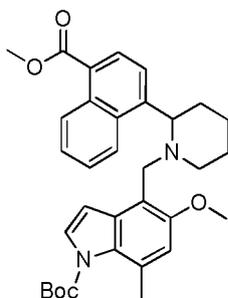
El compuesto del título se sintetizó a partir del (S)-4-((2-(4-bromo-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-4-6**, y el 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de una

manera análoga a la preparación del Intermediario **4-10**. MS (ESI+)  $m/z$  501.3 (M+H).

**Intermediario 4-12:**

**(+)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-naftalen-1-il)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo**

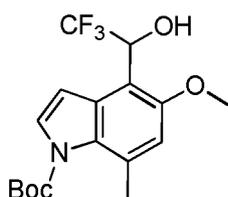
5



A una solución del 4-(hidroxi-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-10** (50 miligramos, 0.172 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (1 mililitro), a temperatura ambiente, se le agregó cloruro cianúrico (63 miligramos, 0.344 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se apagó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros). A la solución de dimetil-formamida se le agregaron (+)-4-(piperidin-2-il)-1-naftoato de metilo, sal de HCl, el intermediario **2-18-6** (79 miligramos, 0.26 milimoles), e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.13 mililitros, 0.777 milimoles), seguidos por yoduro de potasio (21.6 miligramos, 0.13 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 8/2), para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+)  $m/z$  543.2 (M+H).

20 **Intermediario 4-13 e intermediario 4-14:**

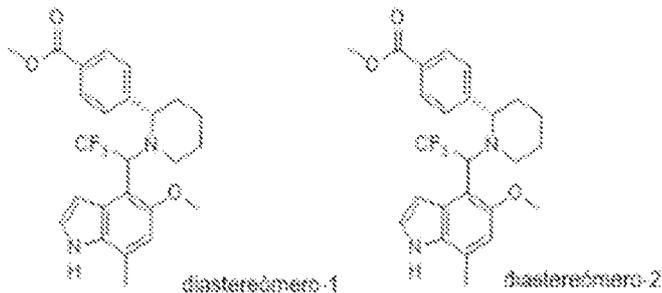
**Intermediario 4-13-A; (+)-5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo**



A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.34 gramos, 4.6 milimoles), y trimetil-(trifluoro-metil)-silano (900 miligramos, 4.88 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó TBAF (1M en tetrahidrofurano (THF), 92 microlitros, 0.09 milimoles) a -20°C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 8/2), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.46 (m, 1H), 4.63 (br. d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 3H), 2.63 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

30

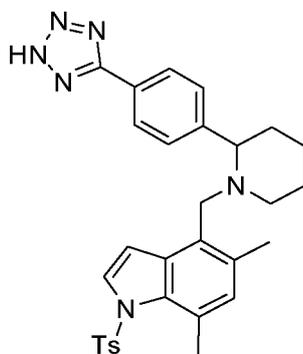
**Intermediario 4-13; 4-(2S)(1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo** (diaestereómero-1): e **Intermediario 4-14; 4-(2S)(1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo** (diaestereómero-2):



5 A una solución del (+)-5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-13-A** (350 miligramos, 0.974 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mililitros) a 0°C, se le agregó Et<sub>3</sub>N (162 microlitros, 1.169 milimoles), seguido por MsCl (91 microlitros, 1.169 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente
   
 10 durante 16 horas. La mezcla entonces se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. A una solución del residuo resultante en CH<sub>3</sub>CN (5 mililitros), se le agregó Et<sub>3</sub>N (1 mililitro, 7.21 milimoles), seguido por (S)-4-(piperidin-2-il)-benzoato de metilo (125 miligramos, 0.487 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 130°C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (fase estacionaria; Xbridge<sup>MRC</sup>-18: fase móvil; ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 % en H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN: gradiente; del 5 % al 90 % de B en 40 minutos) para proporcionar, en orden de elución respectivo, el 5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-((S)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diastereómero-1, t<sub>r</sub> = 23.8 minutos) como el Intermediario **4-13**, MS (APCI-) *m/z* 459.16 (M-H); y el 5-metoxi-7-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-((S)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (diastereómero-2, t<sub>r</sub> = 26.1 minutos) como el Intermediario **4-14**, MS (APCI-) *m/z* 459.15 (M-H).

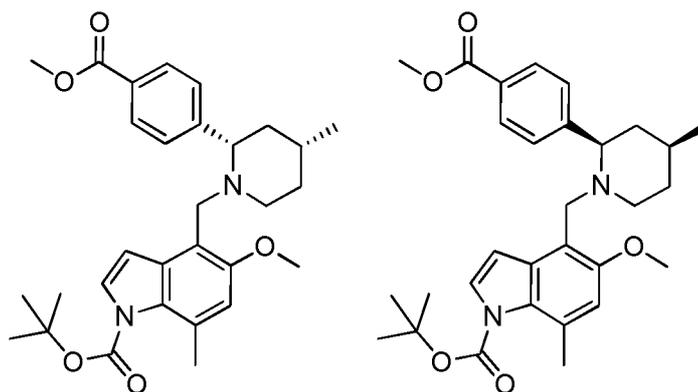
#### Intermediario 4-15:

**(+)-4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol**



20 Una mezcla del (+)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-11** (80 mili-gramos, 0.161 milimoles), azida de sodio (15.68 miligramos, 0.241 milimoles), y clorhidrato de trietil-amina (33.2 miligramos, 0.241 milimoles) en cloro-benceno (2 mililitros), se agitó a 110°C durante 1 hora, y entonces a 130°C durante 5 horas. A la mezcla se le agregaron las cantidades adicionales de azida de sodio (29 miligramos), y clorhidrato de trietil-amina (63 miligramos), a temperatura ambiente. La mezcla entonces se agitó a 130°C durante 3 horas, y
   
 25 entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla entonces se diluyó con H<sub>2</sub>O, y entonces se acidificó con 1 mililitro de AcOH. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y entonces se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(metanol (MeOH) al 5 % en EtOAc = 1/0 a 0/1), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 541.5 (M+H).

30 **Intermediario 5-1:**



**Intermediario 5-1a; (+)-5-metoxi-4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo**

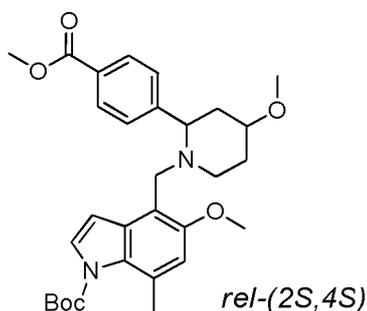
5 A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.8 gramos, 6.22 milimoles), y (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-16** (1.2 gramos, 5.14 milimoles) en dicloro-etano (15 mililitros), se le agregó NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3 gramos, 14.15 mili-moles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 91/1), para proporcionar el compuesto del título. (ESI+) *m/z* 507.1 (M+H).

**Intermediario 5-1b; 5-metoxi-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo y 5-metoxi-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo**

15 La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-1a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna IA de CHIRALPAK® con el 20 % de *i*PrOH en CO<sub>2</sub> para dar el 5-metoxi-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-1, *t<sub>r</sub>* = 4.1 minutos), y el 5-metoxi-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-2, *t<sub>r</sub>* = 5.8 minutos).

**Intermediario 5-2:**

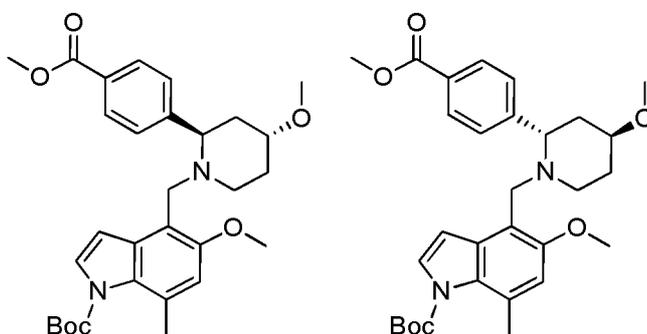
20 **Intermediario 5-2a; (+)-5-metoxi-4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo**



25 A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (120 miligramos, 0.415 milimoles), y el (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-12** (100 miligramos, 0.401 milimoles) en dicloro-etano (2 mililitros), se le agregó NaB(OAc)<sub>3</sub>H (400 mili-gramos, 1.887 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla entonces se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice funcionalizado con amino-propilo (heptano/EtOAc = 94/6), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 523.4 (M+H).

**Intermediario 5-2b; 5-metoxi-4-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-**

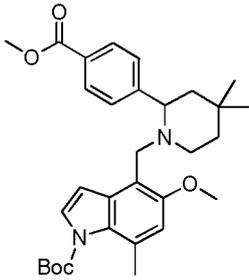
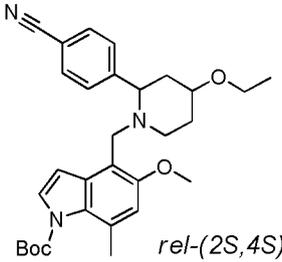
metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo y 5-metoxi-4-((2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo:



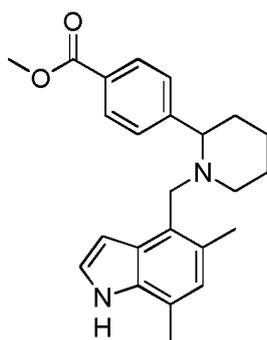
- 5 La resolución de los enantiómeros del Intermediario **5-2a** se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con 15 % (NH<sub>4</sub>OH 5mM en MeOH) en CO<sub>2</sub> para proporcionar el 5-metoxi-4-((2*R*,4*R*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-1, *t<sub>r</sub>* = 2.8 minutos), y el 5-metoxi-4-((2*S*,4*S*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo (pico-2, *t<sub>r</sub>* = 5.5 minutos).

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, mediante métodos similares a aquéllos descritos anteriormente:

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( <i>m/z</i> )
		Material de partida	
Condiciones para la separación de los enantiómeros			
<b>5-3-1a</b>		(+)-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )(4-etoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	ESI+ 538.0 (M+H)
		Intermediario 1-3 e Intermediario 2-20	
<b>5-3-1b</b>	La resolución de los enantiómeros del Intermediario <b>5-3-1a</b> se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna (R,R) Whelk-O®1 con metanol al 40 % en CO <sub>2</sub> para proporcionar el 4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )(4-etoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1) (pico-1, <i>t<sub>r</sub></i> = 4.9 minutos), y el 4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )(4-etoxi-2-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2) (pico-2, <i>t<sub>r</sub></i> = 6.0 minutos).		
<b>5-3-2a</b>		(+)-5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terbutilo	ESI+ 521.3 (M+H)

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
Condiciones para la separación de los enantiómeros			
		<p><b>Intermediario 1-3 e</b></p> <p><b>Intermediario 2-22</b></p>	
<b>5-3-2b</b>	<p>La resolución de los enantiómeros del Intermediario <b>5-3-2a</b> se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD CHIRALPAK® con el 20 % (NH<sub>4</sub>OH 5mM en MeOH) en CO<sub>2</sub> para proporcionar el 5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1) (pico-1, t<sub>r</sub> = 2.4 minutos), y el 5-metoxi-4-((2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2) (pico-2, t<sub>r</sub> = 4.4 minutos).</p>		
<b>5-3-3a</b>		<p>(+)-4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo</p> <p><b>Intermediario 1-3 e</b></p> <p><b>Intermediario 2-13b</b></p>	<p>ESI+</p> <p>504.5</p> <p>(M+H)</p>
<b>5-3-3b</b>	<p>La resolución de los enantiómeros del Intermediario <b>5-3-3a</b> se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con el 20 % (NH<sub>4</sub>OH 10mM en MeOH) en CO<sub>2</sub> para proporcionar el 4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-1) (pico-1, t<sub>r</sub> = 1.7 minutos), y el 4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de terbutilo (enantiómero-2) (pico-2, t<sub>r</sub> = 3.4 minutos).</p>		

## Intermediario 6-1:



**Intermediario 6-1a; (+)-4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo**

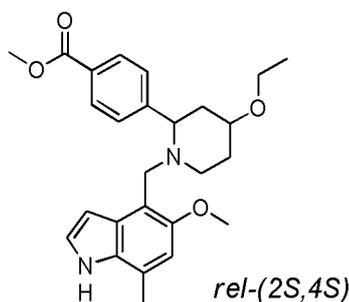
5 Una mezcla del (+)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-11** (550 miligramos, 1.105 milimoles), y KOH (500 miligramos, 8.91 milimoles) en EtOH (8 mililitros) se agitó a 130°C bajo la irradiación con microondas durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFE (aproximadamente 9/1) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en tolueno/MeOH (50 mililitros/15 mililitros). A la mezcla a 0°C, se le agregó trimetil-silil-diazometano Et<sub>2</sub>O (2M, 5 mililitros, 10 milimoles). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 1.5 horas. La reacción entonces se apagó con ácido acético. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % dos veces, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/EtOAc = 76/24), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 377.5 (M+H).

15 **Intermediario 6-1b;**

La resolución de los enantiómeros del (+)-4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **6-1a**, se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna OJ-H CHIRALCEL® con 30 % (0.2 % DEA en MeOH) en CO<sub>2</sub> para dar el 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, *t<sub>r</sub>* = 2.6 minutos), y el 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, *t<sub>r</sub>* = 4.1 minutos).

**Intermediario 6-2:**

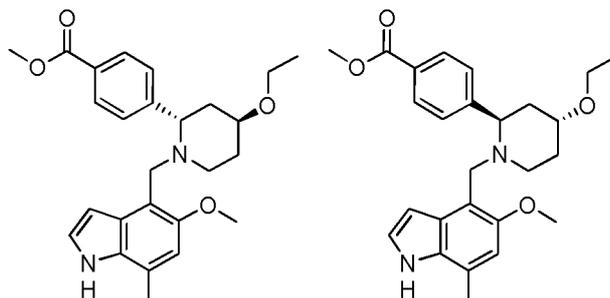
**Intermediario 6-2a; (+)-4-(*rel*-(2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo**



25 Una mezcla del (+)-4-((*rel*-(2S,4S)-4-etoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-3** (310 miligramos, 0.578 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (639 mili-gramos, 4.62 milimoles), se agitó durante 3 horas bajo condiciones de reflujo, y entonces se concentró. El residuo resultante entonces se diluyó con ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y luego se concentraron. Al residuo resultante en tolueno (15 mililitros) y metanol (MeOH) (5 mililitros), se le agregó trimetil-silil-diazometano (2M en Et<sub>2</sub>O, 2 mililitros, 2 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.25 horas. La reacción entonces se apagó con AcOH a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/7), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 437.5 (M+H).

**Intermediario 6-2b; 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de**

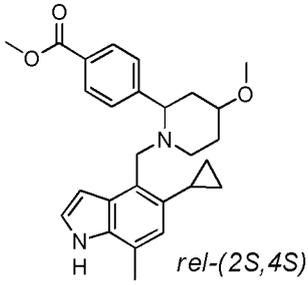
metilo y 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo

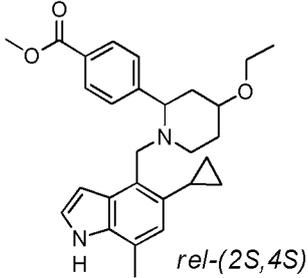


5 La resolución de los enantiómeros del (+)-4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **6-2a**, se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con 35 % (NH<sub>4</sub>OH 5mM en *i*PrOH) en CO<sub>2</sub> para proporcionar el 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (pico-1, *t<sub>r</sub>* = 1.9 minutos), y el 4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (pico-2, *t<sub>r</sub>* = 3.4 minutos).

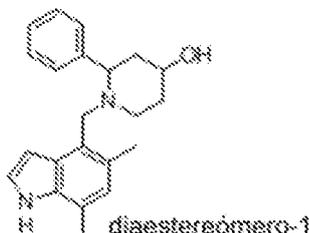
Los siguientes compuestos se prepararon a partir del intermediario apropiado mediante métodos similares a aquéllos descritos en los Ejemplos anteriores:

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( <i>m/z</i> )
		Material de partida	
Condiciones para la separación de los enantiómeros			
<b>6-2-2a</b>		(+)-4-(( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-1-((5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo	ESI+ 421.8 (M+H)
		Intermediario 3-2-24	

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
Condiciones para la separación de los enantiómeros			
6-2-2b	<p>La resolución de los enantiómeros del (+)-4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando ana columna AD-H CHIRALPAK® con 40 % (NH<sub>4</sub>OH 5mM en <i>i</i>PrOH) en CO<sub>2</sub> para proporcionar el 4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t<sub>r</sub> = 1.7 minutos), y el 4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t<sub>r</sub> = 4.4 minutos).</p>		
6-2-3a	 <p style="text-align: center;"><i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)</p>	(+)-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-1-((5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo	ESI+ 433.4 (M+H)
		Intermediario 3-2-25	

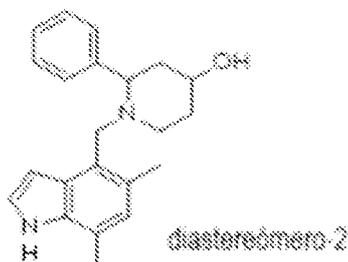
Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS ( <i>m/z</i> )
		Material de partida	
Condiciones para la separación de los enantiómeros			
<b>6-2-3b</b>	<p>La resolución de los enantiómeros del (+)-4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna OJ-H CHIRALCEL® con 30 % (NH<sub>4</sub>OH 5mM en MeOH) en CO<sub>2</sub> para dar el 4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, <i>t<sub>r</sub></i> = 2.0 minutos), y el 4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, <i>t<sub>r</sub></i> = 4.3 minutos).</p>		
<b>6-2-4a</b>	 <p style="text-align: center;"><i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)</p>	<p>(+)-4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo</p>	<p>ESI+</p> <p>447.5</p> <p>(M+H)</p>
		<b>Intermediario 4-4-10</b>	

Intermediario	Estructura	Nombre químico	MS (m/z)
		Material de partida	
Condiciones para la separación de los enantiómeros			
<b>6-2-4b</b>	<p>La resolución de los enantiómeros del (+)-4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía quiral de fluidos súper-críticos (SFC) utilizando una columna AD-H CHIRALPAK® con 40 % (NH<sub>4</sub>OH 5mM en <i>i</i>PrOH) en CO<sub>2</sub> para dar el 4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, <i>t<sub>r</sub></i> = 1.3 minutos), y el 4-(<i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-((5-ciclopropil-7-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, <i>t<sub>r</sub></i> = 2.9 minutos).</p>		

**Ejemplo-1:****(+)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol** (diaestereómero-1)

Una mezcla del (+)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (mezcla diaestereomérica), el intermediario **3-1**, (200 miligramos, 0.409 milimoles), KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles), e isoamil-amina (200 microlitros, 1.721 milimoles) en EtOH (5 mililitros) se agitó a 100°C bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (aproximadamente 6/1). El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 93/7 a 85/15) para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el (+)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-1) como el Ejemplo-1 y el diaestereómero-2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.12 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.33, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 2.80, 3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.53 - 3.60 (m, 1H), 3.14 - 3.19 (m, 1H), 3.12 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 2.80 (br. s., 1H), 2.59 - 2.65 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 1.87 - 1.91 (m, 1H), 1.68 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 1H), 1.21 - 1.34 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 335.2123, encontrada

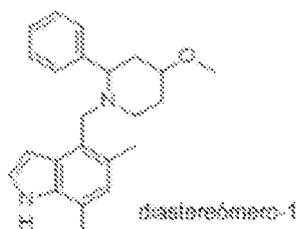
335.2119.

**Ejemplo-2:****Ejemplo-2a; (+)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2)**

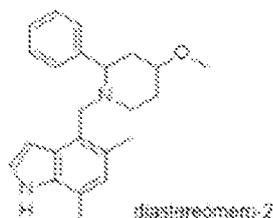
- 5 El compuesto del título se aisló como el diaestereómero-2 en la preparación del Ejemplo-1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.30, 7.80 Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.55 - 6.63 (m, 1H), 3.91 - 4.00 (m, 1H), 3.66 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.53 (br. d, J = 8.80 Hz, 1H), 3.23 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.31 - 2.48 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 1.43 - 1.66 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 335.2123, encontrada 335.2123.

**10 Ejemplo-2b; (+) y (-)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2).**

- La resolución de los enantiómeros del (+)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2), Ejemplo-2a, se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con 30 % (NH<sub>4</sub>OH 10 mM en MeOH) en CO<sub>2</sub> para proporcionar, en el orden respectivo, el (+)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2) (pico-1, t<sub>r</sub> = 1.6 minutos), y el (-)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-2) (pico-2, t<sub>r</sub> = 3.0 minutos).

**Ejemplo-3:****(+)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-ol (diaestereómero-1)**

- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol (mezcla diaestereomérica), el intermediario **3-2-1**, de una manera similar a la preparación del Ejemplo-1. La separación de los diaestereómeros se logró mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [heptano/(metanol (MeOH) al 10 % en EtOAc) = 77/23] para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el Ejemplo-3 (diaestereómero-1), y el diaestereómero-2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.20, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.54 - 6.57 (m, 1H), 3.62 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.19 - 3.29 (m, 4H), 3.10 - 3.18 (m, 2H), 2.64 (td, J = 3.54, 11.87 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H), 1.55 (dd, J = 11.40, 12.13 Hz, 1H), 1.14 - 1.25 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 349.2280, encontrada 349.2278.

**Ejemplo-4:**

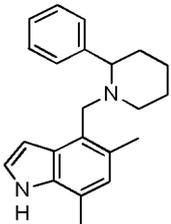
- 30 **Ejemplo-4a; (+)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol (diaestereómero-2)**

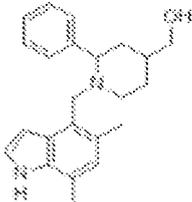
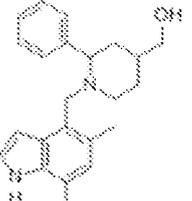
5 El compuesto del título se aisló como el diaestereómero-2 en la preparación del Ejemplo-3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.08 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.33, 7.80 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.45 - 3.50 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 3.41, 11.24 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.19 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.31 (m, 4H), 1.78 - 1.91 (m, 2H), 1.70 - 1.77 (m, 1H), 1.45 - 1.54 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 349.2280, encontrada 349.2276.

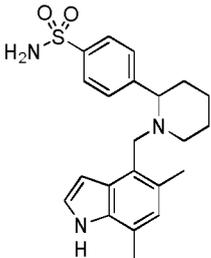
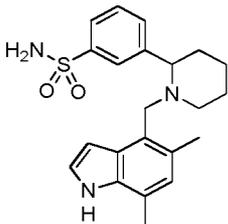
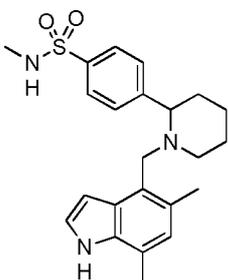
**Ejemplo-4b; (+) y (-)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol** (diaestereómero-2)

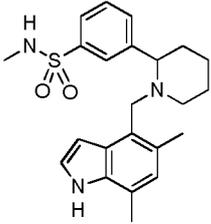
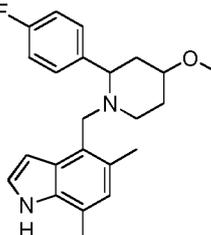
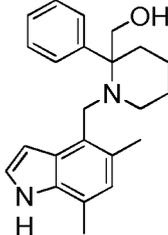
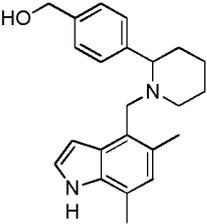
10 La resolución de los enantiómeros del (+)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol (diaestereómero-2), Ejemplo-4a, se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IB con 30 % (NH<sub>4</sub>OH 10 mM en *i*PrOH) en CO<sub>2</sub> para proporcionar, en el orden de elución respectivo, el (+)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol (diaestereómero-2) (pico-1, t<sub>r</sub> = 3.1 minutos), y el (-)-4-((4-metoxi-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol (diaestereómero-2) (pico-2, t<sub>r</sub> = 4.3 minutos).

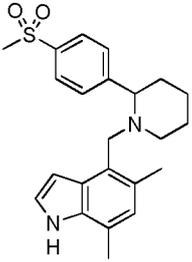
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida RMN; HRMS
5-1	(+)-5,7-dimetil-4-((2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-1H-indol	
		<b>Intermediario 3-2-4</b>  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ ppm 8.04 (br. s., 1 H), 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.36 (aparente t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.26 (aparente t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.16 (br. s., 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 3.72 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.00-3.10 (m, 1 H), 2.72 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.94 (t, J = 11.4 Hz, 1 H), 1.65 - 1.79 (m, 3 H), 1.26 - 1.47 (m, 3 H); HRMS calculada para C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> 318.2096, encontrada 318.2105.
5-2	(+)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-1)	
		<b>Intermediario 3-2-5</b>

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
	 <p>diastereómero-1</p>	<b>RMN; HRMS</b>
		<p><sup>1</sup>H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.47-7.67 (m, 5H), 7.25 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.40 (br. dd, J = 2.90, 12.30 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 4H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 349.2280, encontrada 349.2265.</p>
5-3	<b>(+)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-metanol (diaestereómero-2)</b>	
	 <p>diastereómero-2</p>	<b>Intermediario 3-2-6</b>
		<p><sup>1</sup>H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.49-7.63 (m, 5H), 7.26 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.46 (dd, J = 2.65, 13.26 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.26-2.40 (m, 4H), 1.95-2.14 (m, 5H), 1.70-1.90 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 349.2280, encontrada 349.2270.</p>
5-4	<b>(+)-4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida</b>	
		<b>Intermediario 3-2-7</b>

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		<b>RMN; HRMS</b>  (aislado como un solo regioisómero) <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ 8.11 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.75 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66-6.74 (m, 1H), 4.84 (br. s., 2H), 3.71 (d, J = 12.25 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 2.91, 10.74 Hz, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.64-1.85 (m, 3H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.37 (d, J = 4.55 Hz, 1H); HRMS calculada para C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 398.1902, encontrada 398.1893.
5-5	(+)-3-(1-((5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-bencen-sulfonamida	
		<b>Intermediario 3-2-7</b>  (aislado como un solo regioisómero) <sup>1</sup> H RMN (sal de ácido trifluoroacético (TFA), 400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 10.79 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (td, J = 1.47, 7.80 Hz, 1H), 7.87 (br. d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 2H), 3.54 (br. d, J = 11.40 Hz, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10 a 2.22 (m, 5H), 1.76-2.02 (m, 4H); HRMS calculada para C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 398.1902, encontrada 398.1884.
5-6	(+)-4-(1-((5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)- <i>N</i> -metil-bencen-sulfonamida	
		<b>Intermediario 3-2-8</b>  (aislado como un solo regioisómero) <sup>1</sup> H RMN (sal de ácido trifluoroacético (TFA), 400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.05 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.34 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.21 (m, 5H), 1.73-2.04 (m, 4H); HRMS calculada para C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 412.2059, encontrada 412.2048.
5-7	(+)-3-(1-((5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)- <i>N</i> -metil-bencen-sulfonamida	
		<b>Intermediario 3-2-8</b>

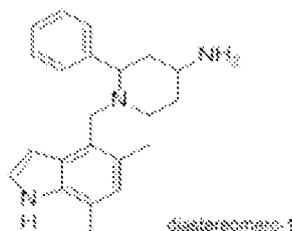
Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		<b>RMN; HRMS</b>  (aislado como un solo regioisómero) <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 7.90 (br. d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.83 (aparente t, J = 7.70 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.34 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 3.54 (br. d, J = 12.80 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 5H), 1.75-2.02 (m, 4H); HRMS calculada para C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 412.2059, encontrada 412.2048.
5-8	(+)-4-((2-(4-fluoro-phenil)-4-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol	
		<b>Intermediario 3-2-9</b>  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ 8.08 (br. s., 1 H), 7.44 - 7.57 (m, 2 H), 7.17 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.62 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1 H), 3.68 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.19 - 3.26 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 2 H), 2.74 (dt, J = 11.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.04 - 2.15 (m, 1 H), 1.98 (td, J = 12.3, 2.3 Hz, 1 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 1.50 - 1.64 (m, 2 H), 1.23 - 1.39 (m, 1 H); HRMS calculada para C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>2</sub> O (M+H) <sup>+</sup> 367.2186, encontrada 367.2174.
5-9	(+)(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-2-il)-metanol	
		<b>Intermediario 3-2-10</b>  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.78 (br. s., 1 H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 6.66 - 6.71 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.62 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 3.90 - 4.07 (m, 3 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.98 - 2.13 (m, 1 H), 1.71 - 1.85 (m, 1 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H), 1.26 - 1.36 (m, 1 H), 1.05 - 1.20 (m, 1 H)
5-10	(+)(4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol	
		<b>Intermediario 3-3</b>  <sup>1</sup> H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 9.45 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 7.71 - 7.89 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.29 (aparente t, J = 2.91 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.37 - 6.46 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 4.24 (d, J = 13.50 Hz, 1H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 3.34 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.03 - 3.17 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 - 2.39 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.66 (td, J = 3.74, 13.23

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		RMN; HRMS
	(+)-5,7-dimetil-4-((2-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-1 <i>H</i> -indol	
5-11		<b>Intermediario 3-2-18</b>  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ 8.12 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 2.27, 3.03 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.74 - 2.82 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 1.75 - 1.85 (m, 2H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.38 - 1.53 (m, 3H); HRMS calculada para C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 397.1950, encontrada 397.1936.
5-12	<b>(+)-4-((2-(4-(2<i>H</i>-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1<i>H</i>-indol</b>	
		<b>Intermediario 4-15</b>

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Materiales de partida
		RMN; HRMS
		<p><sup>1</sup>H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10.80 (br. s., 1H), 8.28 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.35 - 6.40 (m, 1H), 4.57 - 4.63 (m, 1H), 4.31 - 4.40 (m, 2H), 3.55 (br. d, J = 12.50 Hz, 1H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 - 2.25 (m, 5H), 1.77 - 2.04 (m, 4H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 387.2297, encontrada 387.2281.</p>

**Ejemplo-6:**

**(+)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-1)**



5

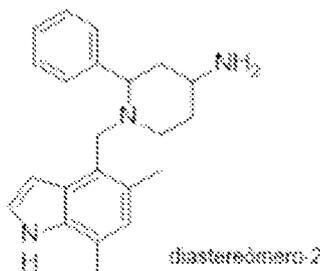
Una mezcla del (+)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diaestereómero-1), el intermediario **3-2-2**, (100 miligramos, 0.161 milimoles), y KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles) en EtOH (5 mililitros)/H<sub>2</sub>O (0.7 mililitros) se agitó a 130°C bajo la irradiación con microondas durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (aproximadamente 6/1). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo

10

5 resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.54 (br. d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.55 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 2.91, 11.49 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.17 - 3.22 (m, 1H), 2.64 (td, J = 3.92, 12.38 Hz, 1H), 2.46 (dt, J = 2.78, 12.51 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 1.48 - 1.56 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 334.2283, encontrada 334.2272.

#### Ejemplo-7:

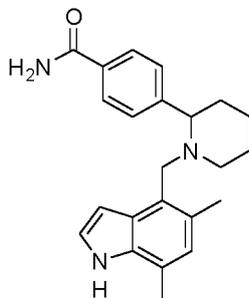
##### (+)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-amina (diaestereómero-2)



10 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-  
 15 carbamato de bencilo (diaestereómero-2), el intermediario **3-2-3**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-  
**6**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.53 (br. d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.10, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H),  
 7.14 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.50 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 2.65, 11.49  
 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 2.75 - 2.87 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (dt, J = 2.53, 12.25 Hz, 1H),  
 1.88 - 1.95 (m, 1H), 1.68 - 1.76 (m, 1H), 1.57 - 1.68 (m, 1H), 1.29 - 1.41 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>  
 334.2283, encontrada 334.2271.

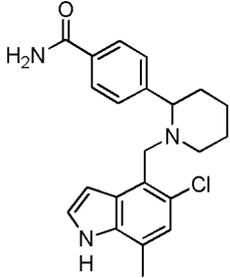
#### Ejemplo-8:

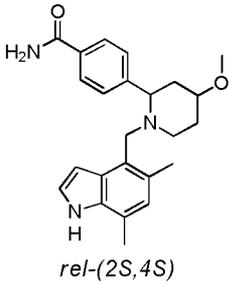
##### (+)-4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida



20 Una mezcla del (+)-4-(1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoniitrilo, el intermediario **3-2-11**,  
 (100 mili-gramos, 0.201 milimoles), y KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles) en EtOH (2 mililitros), se agitó a 100°C  
 bajo la irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó entonces con AcOH mediante  
 un pH = aproximadamente 6. La mezcla resultante se purificó directamente mediante RP-HPLC (HC-A), para  
 25 proporcionar la (+)-4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida como el Ejemplo-**8**, y el ácido  
 carboxílico correspondiente. <sup>1</sup>H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.81 (d, J = 8.34 Hz, 2H),  
 7.60 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.68 - 6.73 (m, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.12  
 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 -  
 2.03 (m, 5H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.45 - 1.62 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>  
 362.2232, encontrada 362.2221.

30 Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados mediante la aplicación de métodos  
 similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

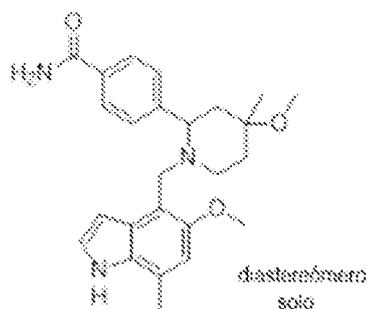
Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
9-1	(+)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida	
		<p><b>Intermediario 3-2-12</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.07 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 4.58 (dd, J = 4.55, 10.86 Hz, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.07 - 2.24 (m, 2H), 1.72 - 2.03 (m, 4H); HRMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>OCl (M+H)<sup>+</sup> 382.1686, encontrada 382.1679.</p>
9-2	(+)-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-1-((5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzamida	
		<b>Intermediario 3-2-15</b>

Ejemplo	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
		 <p style="text-align: center;"><i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)</p>
<p><sup>1</sup>H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.10 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.76 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.32 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 2.20 (m, 4H), 1.88 - 1.99 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 392.2338, encontrada 392.2328.</p>		

**Ejemplo-10:**

**(+)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzamida**  
 diaestereómero)

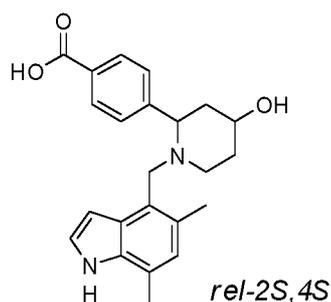
(un solo)



Una mezcla de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  (97 miligramos, 0.347 milimoles), y (+)-4-((2-(4-ciano-fenil)-4-metoxi-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*butilo (un solo diaestereómero), el intermediario **4-4-9**, (35 miligramos, 0.069 milimoles) en *i*PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 mililitros/2 mililitros), se agitó a 100°C durante 2 horas bajo la irradiación con microondas. La mezcla de reacción se acidificó entonces con AcOH hasta un pH de alrededor de 7. La mezcla resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.43 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 3H), 2.95 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (br. s., 1H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 3H); HRMS calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  422.2444, encontrada 422.2459.

#### 10 Ejemplo-11

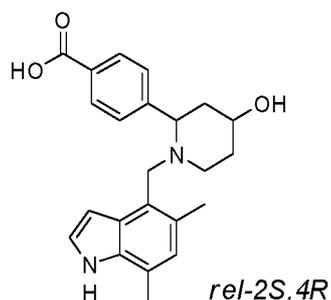
**(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico**



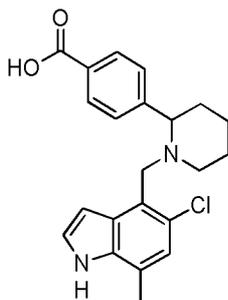
15 Una mezcla del (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzocitrilo, el intermediario **3-2-13**, (144 miligramos, 0.28 milimoles), KOH (100 miligramos, 1.782 milimoles), e isoamil-amina (100 microlitros, 0.860 milimoles) en EtOH (2 mililitros) se agitó a 130°C bajo la irradiación con microondas durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó entonces con AcOH mediante un pH de alrededor de 6. La mezcla se purificó mediante RP HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.02 (br. d,  $J = 8.60$  Hz, 2H), 7.65 (br. d,  $J = 7.80$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 3.03$  Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.72 - 4.79 (m, 1H), 4.15 - 4.21 (m, 3H), 3.46 - 3.57 (m, 1H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 2.27 - 2.39 (m, 4H), 2.05 - 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.71 - 1.94 (m, 2H); HRMS calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  379.2022, encontrada 379.2012.

#### Ejemplo-12:

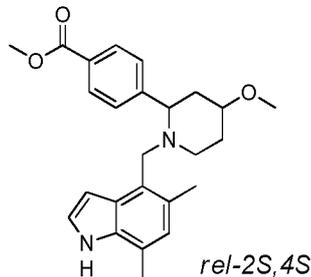
25 **(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-ácido 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzoico**



El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-14**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-11. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.07 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.65 (br. d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 4.53 (dd, J = 2.65, 12.76 Hz, 1H), 3.95 - 4.12 (m, 3H), 3.32 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.32 (m, 1H), 2.25 - 2.33 (m, 4H), 1.98 - 2.12 (m, 2H), 1.94 (br. s, 3H), 1.51 - 1.69 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 379.2022, encontrada 379.2014.

**Ejemplo-13:****(+)-ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico**

El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-(1-((5-cloro-7-metil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-12**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-11. <sup>1</sup>H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 4.80, 10.36 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 - 2.22 (m, 2H), 1.69 - 2.02 (m, 4H); HRMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl (M+H)<sup>+</sup> 383.1526, encontrada 383.1525.

**Ejemplo-14:****Ejemplo-14a; (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo**

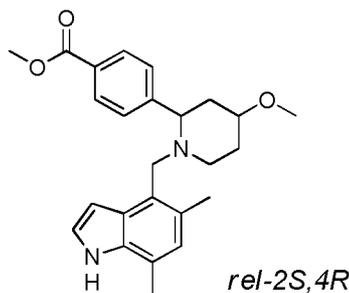
Una mezcla del (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-15**, (320 miligramos, 0.606 milimoles), KOH (400 miligramos, 7.13 milimoles), e isoamil-amina (0.5 mililitros, 4.30 milimoles) en EtOH (5 mililitros), se agitó a 130°C bajo la irradiación con microondas durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se acidificó entonces mediante ácido cítrico acuoso medio saturado. La mezcla se extrajo entonces tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFE (aproximadamente 9/1). Las capas orgánicas combinadas se secaron entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en tolueno (4 mililitros)/MeOH (1 mililitro). A la mezcla se le agregó entonces trimetil-silil-diazometano en Et<sub>2</sub>O (1 mililitro, 2 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó con AcOH. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % dos veces, H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptano/EtOAc = 67/33), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.99 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.65 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.17 (aparente t, J = 2.78 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.21 - 3.29 (m, 4H), 2.34 - 2.40 (m, 4H), 2.23 - 2.33 (m, 4H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.85 (m, 1H), 1.70 - 1.78 (m, 1H), 1.45 - 1.56 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 407.2335, encontrada 407.2326.

**Ejemplo-14b; (+) y (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo**

La resolución de los enantiómeros del (+)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo se logró mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con 30 % (NH<sub>4</sub>OH 10 mM en MeOH) en CO<sub>2</sub> para proporcionar el 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1) (pico-1, t<sub>r</sub> = 2.4 minutos), y el 4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2) (pico-2, t<sub>r</sub> = 3.4 minutos).

#### Ejemplo-15:

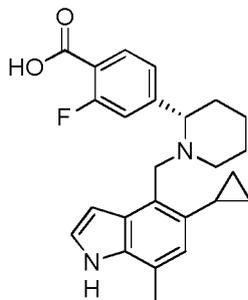
##### (+)-4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-(rel-(2S,4R)-1-((5,7-dimetil-1-tosil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzonitrilo, el intermediario **3-2-16**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-14. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.03 (br. s., 1H), 7.92 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.57 (br. d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.09 (aparente t, J = 2.78 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (d, J = 12.25 Hz, 1H), 3.12-3.22 (m, 5H), 3.09 (d, J = 12.25 Hz, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.89-2.03 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 407.2335, encontrada 407.2334.

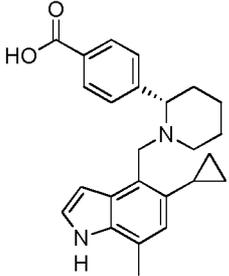
#### Ejemplo-16:

##### (-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-2-fluoro-benzoico

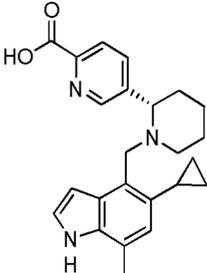
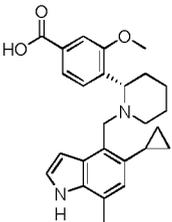


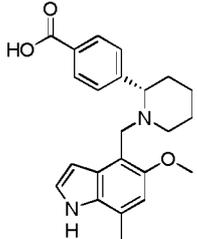
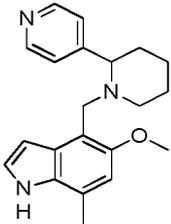
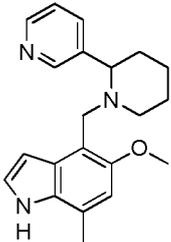
Una mezcla del (S)-5-ciclopropil-4-((2-(3-fluoro-4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **3-2-22**, (370 miligramos, 0.711 milimoles), y LiOH en H<sub>2</sub>O (2 mililitros, 2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro)/MeOH (1 mililitro) se agitó a 70°C durante 6.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se acidificó entonces con AcOH. La mezcla entonces se concentró parcialmente. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.77 (aparente t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.50 (br. d, J = 12.60 Hz, 1H), 4.09 - 4.37 (m, 2H), 3.41 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (br. s, 2H), 1.90 -1.98 (m, 1H), 1.79 -1.89 (m, 1H), 1.62 -1.79 (m, 3H), 0.91 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.49 (br. s., 1H), 0.21 (br. s., 1H); HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F (M+H)<sup>+</sup> 407.2135, encontrada 407.2124.

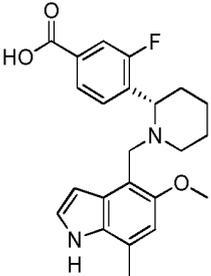
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir del material de partida apropiado, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

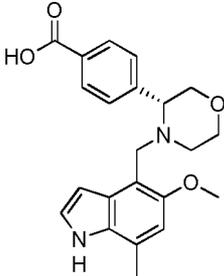
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
17-1	(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		<p><b>Intermediario 3-2-19</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.78 (br. d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.48 (br. d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.90 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (br. d, J = 2.90 Hz, 1H), 3.99 - 4.19 (m, 1H), 3.55 - 3.85 (m, 2H), 3.07 (br. d, J = 11.10 Hz, 1H), 2.66 (br. s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.79 (br. s., 2H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.47 - 1.63 (m, 2H), 1.32 - 1.46 (m, 2H), 0.59 - 0.72 (m, 1H), 0.45 - 0.59 (m, 1H), 0.07 - 0.21 (m, 1H), 0.22 - 0.03 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 389.2229, encontrada 389.2216.</p>
17-2	(+) -ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-pirrolidin-2-il)-benzoico	
		<b>Intermediario 3-2-20</b>

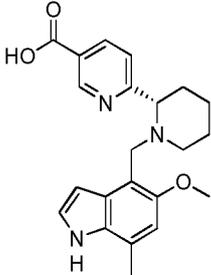
Nombre químico	
Ej.	Material de partida
	RMN y MS
	<div data-bbox="395 797 624 1077" data-label="Chemical-Block"> </div> <div data-bbox="659 824 1366 1048" data-label="Text"> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.88 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 13.39 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 2.47 -2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 -2.32 (m, 3H), 1.54 (br. s., 1H), 0.75 - 0.88 (m, 1H), 0.61 - 0.74 (m, 1H), 0.46 (br. s., 1H), 0.12 - 0.33 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 375.2073, encontrada 375.2071.</p> </div>
17-3	(-)(S)-ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico
	Intermediario 3-2-21

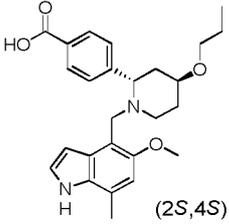
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		<p><sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.81 - 8.07 (m, 2H), 7.16 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.10 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.89 (d, J = 12.29 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.22 - 3.27 (m, 1H), 2.92 (d, J = 11.28 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 - 2.22 (m, 2H), 1.66 - 1.89 (m, 3H), 1.51 - 1.65 (m, 2H), 1.36 - 1.50 (m, 1H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 0.64 - 0.74 (m, 1H), 0.49 - 0.59 (m, 1H), 0.11 - 0.19 (m, 1H). HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 390.2182, encontrada 390.2168.</p>
17-4	(-)(S)-ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metoxi-benzoico	
		<p><b>Intermediario 3-2-23</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 9.99 (br. s., 1H), 7.83 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.30, 8.00 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.34 Hz, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 2.02, 3.12 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.95 - 4.03 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 3.18, 10.51 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 12.23 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.74 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 1.62 - 1.82 (m, 3H), 1.35 - 1.60 (m, 3H), 0.80 - 0.92 (m, 1H), 0.62 - 0.79 (m, 2H), 0.19 - 0.29 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 419.2335, encontrada 419.2318.</p>
17-5	(-)(S)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		<p><b>Intermediario 4-4-25</b></p>

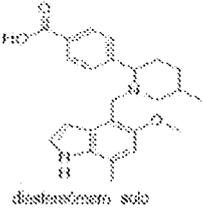
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 7.81 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.06 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.70 - 3.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.41 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 3.02 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 2.49 - 2.74 (m, J = 11.00, 11.00 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.62 - 1.85 (m, 3H), 1.25 - 1.62 (m, 3H); HRMS calculada para C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> 379.2022, encontrada 379.2021.
17-6	(+)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)-metil)-1H-indol	
		<b>Intermediario 4-4-1</b>  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ 8.55 (d, J = 4.55 Hz, 2H), 8.10 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 2H), 7.21 (dd, J = 2.50, 2.80 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.55 - 6.66 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, J = 11.90 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 10.36 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 10.86 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.90 - 2.13 (m, 1H), 1.68 - 1.82 (m, 2H), 1.50 - 1.68 (m, 2H), 1.30 - 1.50 (m, 2H); HRMS calculada para C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O (M+H) <sup>+</sup> 336.2076, encontrada 336.2067.
17-7	(+)-5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)-metil)-1H-indol	
		<b>Intermediario 4-4-2</b>  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ 8.69 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 1.30, 4.60 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.60, 7.58 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.50, 3.03 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.02, 3.03 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 2.53, 11.12 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.87 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.94 - 2.12 (m, 1H), 1.70 - 1.84 (m, 2H), 1.49 - 1.69 (m, 2H), 1.25 - 1.48 (m, 2H); HRMS calculada para C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (M+H) <sup>+</sup> 412.2059, encontrada 412.2072.
17-8	(+)(S)-ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		<b>Intermediario 4-4-3</b>

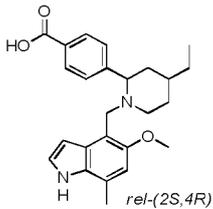
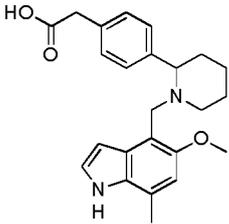
Nombre químico	
Ej.	Material de partida
	RMN y MS
	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="flex: 1;">  </div> <div style="flex: 2; padding-left: 20px;"> <p><sup>1</sup>H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.82 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.72 (br. d, J = 11.10 Hz, 1H), 7.61 (br. dd, J = 7.10, 7.30 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.18 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.88 (br. d, J = 12.90 Hz, 1H), 3.78 (br. d, J = 12.90 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (br. d, J = 11.80 Hz, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (br. s., 2H), 1.86 -1.97 (m, 1H), 1.83 (br. d, J = 9.10 Hz, 1H), 1.55 -1.75 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F (M+H)<sup>+</sup> 397.1927, encontrada 397.1916.</p> </div> </div>
17-9	(-)-(R)-ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-morfolin-3-il)-benzoico
	Intermediario 4-4-4

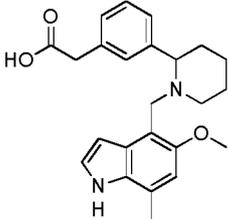
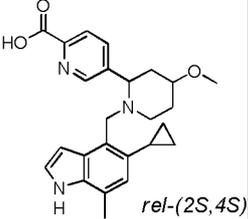
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.01 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.59 (br. d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 3.76 - 3.84 (m, 5H), 3.74 (s, 1H), 3.65 - 3.70 (m, 1H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.39 - 3.45 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 - 2.42 (m, 1H); HRMS calculada para C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M+H) <sup>+</sup> 381.1809, encontrada 381.1797.	
17-10	(-)(S)-ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-nicotínico	
	Intermediario 4-4-5	

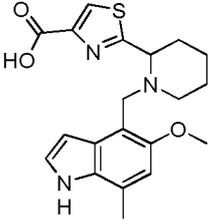
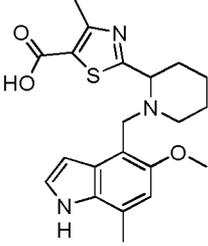
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		<sup>1</sup> H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 8.91 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.10, 8.08 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.35 (br. d, J = 9.30 Hz, 1H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (br. d, J = 10.60 Hz, 1H), 3.00 - 3.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (d, J = 12.88 Hz, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 3H), 1.56 - 1.75 (m, 2H); HRMS calculada para C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> 380.1974, encontrada 380.1960.
17-11	(-)-ácido 4-((2S,4S)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-propoxi-piperidin-2-il)-benzoico	
		Intermediario 4-4-11

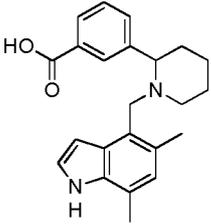
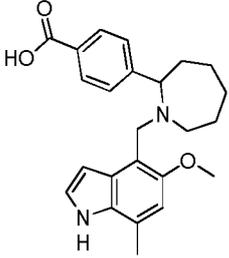
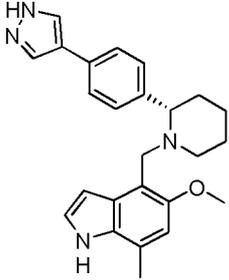
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
	 <p>(2S,4S)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.06 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.18 (br. s., 1H), 4.54 (br. d, J = 9.20 Hz, 1H), 3.84 - 3.95 (m, 2H), 3.74 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (t, J = 6.66 Hz, 2H), 3.27 - 3.38 (m, 1H), 3.21 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.15 - 2.32 (m, 2H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.27 Hz, 3H); HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 437.2240, encontrada 437.2436.</p>
17-12	(-)-ácido 4-((2S,4S)-4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		Intermediario 4-4-12

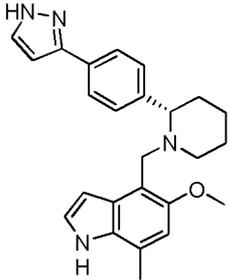
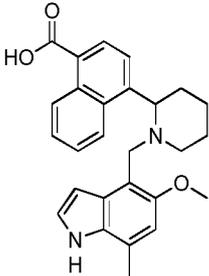
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.99 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.55 (br. d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.41 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.81 (d, J = 11.86 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 2.81, 11.62 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.86 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.37 Hz, 1H), 2.55 -2.65 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.86 -1.96 (m, 1H), 1.75 -1.86 (m, 2H), 1.61 (d, J = 14.06 Hz, 1H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 395.1971, encontrada 395.1967.</p>
17-13	<p>(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-3-metil-benzoico</p>	
		<p><b>Intermediario 4-4-13</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.94 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.09 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 3.65 (d, J = 12.70 Hz, 1H), 3.50 - 3.59 (m, 4H), 3.22 - 3.33 (m, 1H), 3.05 - 3.19 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.74 -2.02 (m, 4H), 1.65 (br. s., 2H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 393.2178, encontrada 393.2172.</p>
17-14	<p>(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-5-metil-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero solo)</p>	
		<p><b>Intermediario 4-4-14</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.93 (d, J = 8.38 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.38 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 3.10 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (br. d, J = 2.80 Hz, 1H), 4.37 (br. d, J = 9.70 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 3.00, 12.65 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 2.51, 12.65 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 -2.33 (m, 2H), 1.88 -2.08 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 3.00, 13.88 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 7.21 Hz, 3H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 393.2178, encontrada 393.2176.</p>
17-15	<p>(+)-4-(<i>rel</i>-(2S,4R))-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico</p>	
		<p><b>Intermediario 4-4-15</b></p>

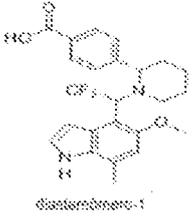
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
	 <p><i>rel-(2S,4R)</i></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.02 (br. d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.62 (br. d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.18 - 6.28 (m, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.02 (d, J = 12.84 Hz, 1H), 3.59 - 3.78 (m, 4H), 3.29 (br. d, J = 12.50 Hz, 1H), 2.89 - 3.03 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 - 2.14 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.57 - 1.71 (m, 2H), 1.20 - 1.41 (m, 3H), 0.87 (t, J = 7.46 Hz, 3H); HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 407.2335, encontrada 407.2358.</p>
	<p>(+)-ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético</p>	
17-16		<p><b>Intermediario 4-4-16</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.46 - 7.59 (m, 4H), 7.31 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.29 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 2H), 4.10 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 1H), 1.68 - 1.90 (m, 3H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 393.2178, encontrada 393.2181.</p>

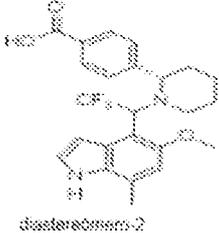
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
17-17	(+)-ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-acético	
		Intermediario 4-4-17
		<sup>1</sup> H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (br. s., 1H), 4.24 - 4.45 (m, 2H), 4.10 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.17 - 3.25 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.01 - 2.20 (m, 2H), 1.63 - 2.00 (m, 4H); HRMS calculada para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> 393.2178, encontrada 393.2175.
17-18	(+)-5-(rel-(2S,4S))-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-picolínico	
		Intermediario 4-4-18

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.67 (s, 1H), 8.06 (br. d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.94 (br. d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.90 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.48 (d, J = 2.81 Hz, 1H), 4.05 (br. d, J = 11.60 Hz, 1H), 3.81 - 3.93 (m, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.59 - 3.73 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.86 - 2.98 (m, 1H), 2.70 - 2.84 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.91 - 2.17 (m, 3H), 1.72 - 1.84 (m, 2H), 0.80 - 0.91 (m, 1H), 0.68 - 0.79 (m, 1H), 0.26 - 0.38 (m, 1H), 0.06 - 0.18 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 420.2287, encontrada 420.2281.</p>
	<p>(+)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico</p>	
17-19		<p><b>Intermediario 4-4-23</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.53 (d, J = 3.16 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 3.70 - 3.79 (m, 4H), 3.45 (d, J = 11.87 Hz, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 2.96 - 3.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 1.97 (d, J = 11.24 Hz, 1H), 1.75 - 1.84 (m, 2H), 1.40 - 1.62 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 386.1533, encontrada 386.1514.</p>
	<p>(+)-ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico</p>	
17-20		<p><b>Intermediario 4-4-24</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.84(s, 1 H) 7.27 (t, J = 2.75 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.65 (dd, J = 2.89, 2.06 Hz, 1 H) 3.75 (d, J = 12.10 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.57 - 3.63 (m, 1 H) 3.53 (d, J = 12.10 Hz, 1 H) 2.71 - 2.81 (m, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.08 (t, J = 10.36 Hz, 1 H) 1.91 (dd, J = 9.22, 4.72 Hz, 1 H) 1.59 - 1.71 (m, 2 H) 1.52 (d, J = 12.84 Hz, 1 H) 1.25 - 1.42 (m, 2 H); HRMS calculada para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 400.1702, encontrada 400.1687.</p>
17-21	<p>(+)-ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico</p>	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		<b>Intermediario 4-8</b>  <sup>1</sup> H RMN (sal de HCl, 400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO)- d <sub>6</sub> ) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.80 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.62 (br. d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.33 - 7.49 (m, 1H), 7.19 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.42 - 6.55 (m, 1H), 3.54 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.06 - 3.16 (m, 2H), 2.62 (br. d, J = 11.40 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.54 - 1.75 (m, 3H), 1.48 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 1.26 - 1.41 (m, 2H), HRMS calculada para C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> 363.2073, encontrada 363.2075.
		(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico
17-22		<b>Intermediario 4-9</b>  <sup>1</sup> H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.11 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.59 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.06 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 4.45 - 4.58 (m, 2H), 4.41 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (d, J = 6.97 Hz, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.54 (m, 1H), 2.19 - 2.35 (m, 1H), 1.92 - 2.14 (m, 4H), 1.71 - 1.87 (m, 1H), 1.46 - 1.64 (m, 1H); HRMS calculada para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> 393.2178, encontrada 393.2172.
		(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-azepan-2-il)-benzoico
17-23		<b>Intermediario 4-10</b>  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.88 (br. s., 1H), 10.77 (br. s., 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.60 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.49 (br. d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.49 - 6.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 3.05 (br. dd, J = 2.00, 10.50 Hz, 1H), 2.76 (br. d, J = 10.40 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.87 - 1.96 (m, 1H), 1.64 - 1.74 (m, 2H), 1.53 - 1.62 (m, 1H), 1.43 - 1.53 (m, 1H), 1.29 - 1.39 (m, 2H); HRMS calculada para C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O (M - H) 401.2328, encontrada 401.2343.
		(-)(S)-4-((2-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol
17-24	(-)(S)-4-((2-(4-(1H-pirazol-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
		Intermediario 4-11
		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 12.08 (br. s., 1H), 9.92 (br. s., 1H), 7.87 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.63 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.24 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 6.66 - 6.72 (m, 3H), 3.80 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 2.63, 10.70 Hz, 1H), 2.91 (br. d, J = 11.74 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.95 -2.02 (m, 1H), 1.72 -1.80 (m, 2H), 1.63 -1.72 (m, 1H), 1.50 -1.56 (m, 1H), 1.37 -1.50 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O (M - H) 401.2328, encontrada 401.2334.</p>
17-25	<p>(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-1-naftoico</p> 	Intermediario 4-12

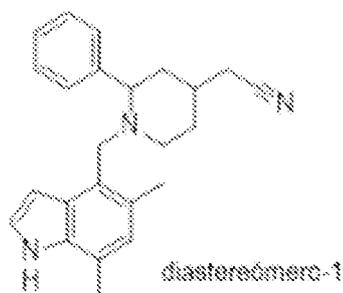
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
	<p><sup>1</sup>H RMN (existe rotámero, 400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO)- d<sub>6</sub>) δ 10.77 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.36 (br. m), 7.82 - 8.14 (br. m), 7.51 (br. s., 2H), 7.23 (m, 1H), 6.25 - 6.76 (m), 4.07 (br. s), 3.53 - 3.76 (m), 3.22 (br. s.), 2.86 (br. s., 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03 -2.21 (m, 1H), 1.73 (br. s., 2H), 1.33 -1.61 (m, 4H); HRMS calculada para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 429.2178, encontrada 429.2180.</p>	
17-26	4-((2S)-ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1)	
	 <p>diastereómero-1</p>	Intermediario 4-13
		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 10.12 (br. s., 1H), 8.03 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.30 (aparente t, J = 2.90 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 1H), 5.36 (q, J = 10.39 Hz, 1H), 4.01 - 4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 2.50 (d, J = 0.73 Hz, 3H), 1.55 -1.81 (m, 4H), 1.41 - 1.52 (m, 1H), 1.21 -1.33 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 447.1896, encontrada 447.1895.</p>

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
17-27	4-((2S)-ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-etil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2)	
	 <p style="text-align: center;">Intermediario 4-14</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.09 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 5.07 - 5.25 (m, 1H), 3.64 (br. s., 3H), 3.51 - 3.61 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.94 - 2.03 (m, 1H), 1.45 - 1.74 (m, 5H), 1.02 - 1.18 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 447.1896, encontrada 447.1921.</p>	
17-28	(+) -ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	
		<p style="text-align: center;">Intermediario 4-4-26</p> <p><sup>1</sup>H RMN (sal de HCl, 400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.63 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.87 Hz, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.18 (d, J = 2.87 Hz, 1H), 4.33 (br. dd, J = 3.40, 11.60 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (d, J = 12.35 Hz, 1H), 3.09 - 3.21 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.99 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.97 (m, 2H), 1.61 - 1.75 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 409.2127, encontrada 409.2116.</p>
17-29	(+) -ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-6-azaespiro[2.5]-octan-5-il)-benzoico	
		<p style="text-align: center;">Intermediario 4-4-27</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 4.46-4.62 (m, 1H), 4.36 (br. d, J = 12.70 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.58 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.21-2.39 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.02-1.14 (m, 1H), 0.45-0.68 (m, 4H). HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M-H) 403.2016, encontrada 403.2019.</p>
17-30	(+) -4-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y MS
Intermediario 4-4-28		
		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.13 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.62 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.34 (d, J = 12.59 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.60 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.38 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.02 (t, J = 7.34 Hz, 3H). HRMS calculada para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M+H) 407.2329, encontrada 407.2312.

**Ejemplo-18:**

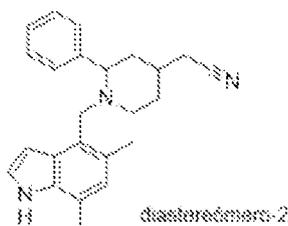
**(+)-2-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo** (diaestereómero-1)



- 5 Una mezcla del (+)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **4-1**, (95 miligramos, 0.208 milimoles), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 miligramos, 0.921 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros), se agitó a 60°C durante 2 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(metanol (MeOH) al 10 % en EtOAc) = 92/8], para proporcionar el
- 10 compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.10 (br. s., 1H), 7.52 (d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (aparente t, J = 2.80 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (br. dd, J = 2.30, 2.50 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.37 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 2.45 -2.54 (m, 1H), 2.37 -2.40 (m, 3H), 2.21 -2.32 (m, 4H), 2.15 -2.20 (m, 1H), 2.00 -2.07 (m, 1H), 1.61 -1.78 (m, 2H), 1.48 -1.58 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 358.2283, encontrada 358.2278.

**15 Ejemplo-19:**

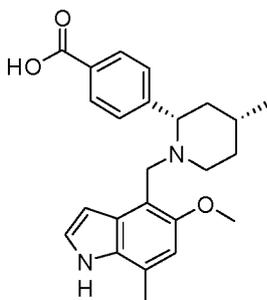
**(+)-2-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-acetonitrilo** (diaestereómero-2)



5 El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-((4-(ciano-metil)-2-fenil-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-2), el intermediario **4-2**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-18. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.21 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.21, 8.10 Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 2.80, 3.15 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 2.15, 3.15 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 12.38 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 12.38 Hz, 2H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 1.64, 6.44 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 2H), 1.61 - 1.69 (m, 1H), 1.45 - 1.56 (m, 1H), 1.12 - 1.24 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 358.3 (M+H).

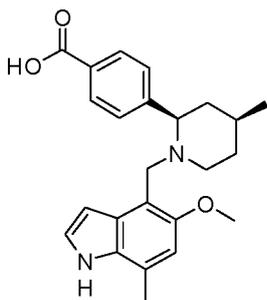
#### Ejemplo-20:

10 **Ejemplo-20a; (+)-4-((2S,4R)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico**



15 Una mezcla del 5-metoxi-4-(((2S,4R)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-1b** pico-1 (*t<sub>r</sub>* = 4.1 minutos), (600 miligramos, 1.184 milimoles), y LiOH en H<sub>2</sub>O (4 mililitros, 4.00 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros)/MeOH (4 mililitros), se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se lavó dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa acuosa se acidificó entonces con ácido cítrico mediante un pH = aproximadamente 6. La mezcla entonces se saturó con NaCl. La mezcla se extrajo entonces tres veces con EtOAc/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.12 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (br. d, J = 2.70 Hz, 1H), 4.25 - 4.50 (m, 2H), 3.98 - 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (br. d, J = 14.50 Hz, 1H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 1.65 - 1.89 (m, 2H), 1.43 - 1.58 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.24 Hz, 3H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 393.2178, encontrada 393.2190.

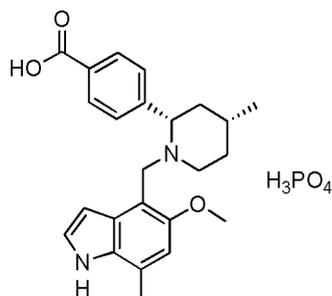
20 **Ejemplo-20b; (-)-4-((2R,4S)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico**



25 El compuesto del título se sintetizó a partir del 5-metoxi-4-(((2R,4S)-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-4-metil-piperidin-1-il)-

metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-1b**, pico-2 ( $t_r = 5.8$  minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-20a. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-20a.

**Ejemplo-20c; Sal de fosfato del 4-((2*S*,4*R*)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico**



5

A una suspensión del (+)-4-((2*S*,4*R*)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico (122 miligramos, 0,311 milimoles) en 1.2 mililitros de una mezcla de 1:9 de metanol y acetonitrilo, se le agregó  $H_3PO_4$  (35.8 miligramos, 0,311 milimoles, 85 % acuoso) en 1.2 mililitros de una mezcla de 1:9 de metanol y acetonitrilo. La mezcla se sonicó durante 10 minutos. La mezcla entonces se calentó a 55°C durante 15 minutos, y se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 5°C durante 2 horas, y se dejó agitándose a 5°C durante 1 hora. La mezcla entonces se calentó a 55°C durante 15 minutos, y el proceso se repitió 3 veces adicionales. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se filtró, lavando con 10 mililitros de una mezcla de 1:1 de acetonitrilo:metil-terbutil-éter (MTBE) y el sólido recolectado se secó para dar el compuesto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.35 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.90 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 1.78 (q,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.55 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.05 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). difracción en polvo de rayos-X:

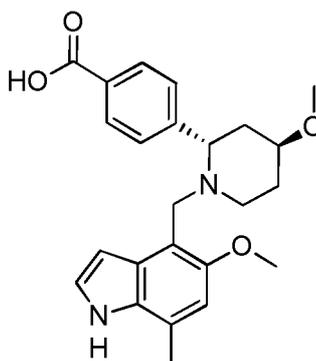
15

Ángulo	Valor d	Intensidad	% de Intensidad
2-Theta °	Ángstrom	Cuenta	%
7.7	11.509	1522	27
9.1	9.677	5560	100
10.9	8.111	4718	85
12.4	7.124	1890	34
14.8	5.986	2001	36
15.8	5.598	1165	21
17.0	5.201	1906	34

Ángulo	Valor d	Intensidad	% de Intensidad
2-Theta °	Ángstrom	Cuenta	%
18.0	4.917	2370	43
19.1	4.641	4525	81
20.8	4.271	4688	84
22.6	3.927	1518	27
23.9	3.718	1924	35
26.2	3.394	3365	61

**Ejemplo-21:**

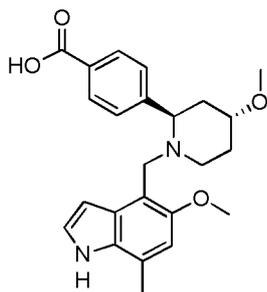
**Ejemplo-21a;** (-)-4-((2S,4S)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico



5 Una mezcla del 5-metoxi-4-(2S,4S)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-2b** pico-2 ( $t_r = 5.5$  minutos), (30 miligramos, 0.057 milimoles), y LiOH en H<sub>2</sub>O (500 microlitros, 0.500 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.5 mililitros)/MeOH (0.5 mililitros) se agitó a 70°C durante 4 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se acidificó entonces con AcOH. La mezcla entonces se concentró parcialmente. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se determinó mediante una comparación con la síntesis enantiopura del **Ejemplo-21c**.

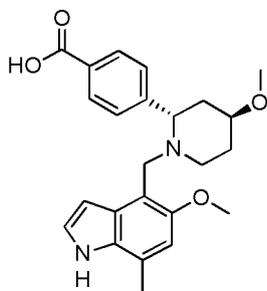
10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.99 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.79 - 4.02 (m, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.29 - 3.49 (m, 4H), 2.89 (br. d, J = 10.90 Hz, 1H), 2.63 - 2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.88 - 2.06 (m, 2H), 1.61 - 1.87 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 409.2127, encontrada 409.2119.

15 **Ejemplo-21b;** (+)-4-((2R,4R)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico

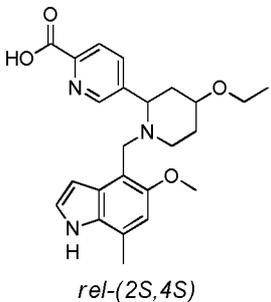


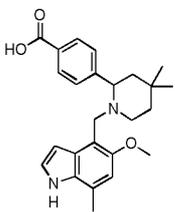
El compuesto del título se sintetizó a partir del 5-metoxi-4-(2*R*,4*R*)(4-metoxi-2-(4-(metoxi-carbonil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-2b**, pico-1 ( $t_r = 2.8$  minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**21a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**21a**.

5 **Ejemplo-21c; (-)-4-((2*S*,4*S*)-ácido 4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico**

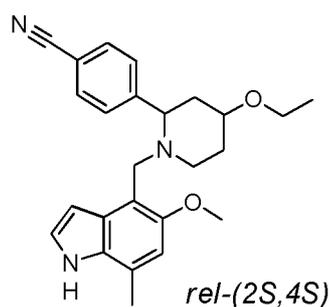


- 10 A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.5 gramos, 5.18 milimoles), y el ((2*S*,4*S*)-4-(4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-12b** (1 gramo, 4.01 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se le agregó  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción entonces se apagó con  $\text{NaBH}_4$  (200 miligramos), seguido por metanol (5 mililitros). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5 %,  $\text{H}_2\text{O}$ , y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo resultante se mezcló con  $\text{LiOH}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mililitros, 15 milimoles), y tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros)/ $\text{MeOH}$  (20 mililitros), y se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante 22 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y entonces se acidificó con  $\text{KHSO}_4$  acuoso medio-saturado y ácido cítrico. La mezcla entonces se saturó con cloruro de sodio. La mezcla se extrajo luego con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFE}$  (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se secó entonces sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**21a**.
- 15
- 20 Los siguientes ejemplos se prepararon a partir del pico correspondiente del enantiómero mediante el método descrito anteriormente.

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
22-1	(+) y (-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico	
	 <p style="text-align: center;"><i>rel</i>-(2S,4S)</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 8.61 (d, J = 0.90 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.80, 8.10 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.35 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 3.77 - 3.85 (m, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 4H), 3.61 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 2.84 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.68 - 1.79 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.10 Hz, 3H); HRMS calculada para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (M+H) <sup>+</sup> 424.2236, encontrada 424.2226.
22-1a	(-)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico, se preparó a partir del intermediario <b>5-3-1b</b> , enantiómero-1 (pico-1, t <sub>r</sub> = 4.9 minutos).	
22-1b	(+)-5-(rel-(2S,4S)-ácido 4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-picolínico, se preparó a partir del intermediario <b>5-3-1b</b> , enantiómero-2 (pico-2, t <sub>r</sub> = 6.0 minutos).	
22-2	(+) y (-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> ) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.07 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.73 (br. d, J = 7.50 Hz, 2H), 7.23 - 7.23 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 2.02, 3.12 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.12, 11.43 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 2.67 -2.74 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23 -2.33 (m, 1H), 1.50 -1.58 (m, 1H), 1.36 -1.48 (m, 2H), 1.20 -1.30 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); HRMS calculada para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 407.2335, encontrada 407.2344.
22-2a	(+)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario <b>5-3-2b</b> , enantiómero-1 (pico-1, t <sub>r</sub> = 2.4 minutos).	
22-2b	(-)-ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4,4-dimetil-piperidin-2-il)-benzoico se preparó a partir del intermediario <b>5-3-2b</b> enantiómero-2 (pico-2, t <sub>r</sub> = 4.4 minutos).	

## Ejemplo-23:

Ejemplo-23a; (+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*))-4-etoxy-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzonitrilo

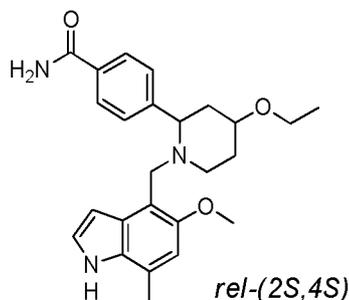
A una solución del 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (enantiómero-1), el intermediario **5-3-3b**, pico-1 ( $t_r = 1.7$  minutos), (25 miligramos, 0.050 milimoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mililitro) a  $0^\circ\text{C}$ , se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.5 mililitros). La mezcla se agitó luego a  $0^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 3 horas, y entonces se apagó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5 % a la misma temperatura. La mezcla se extrajo entonces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  9.06 (br. s., 1H), 7.72 (s, 4H), 7.20 (t,  $J = 2.57$  Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd,  $J = 2.40, 2.60$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (d,  $J = 12.01$  Hz, 1H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J = 2.80, 11.60$  Hz, 1H), 3.46 (dq,  $J = 1.56, 6.97$  Hz, 2H), 3.25 (d,  $J = 12.10$  Hz, 1H), 2.52 (td,  $J = 3.56, 11.76$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 - 2.40 (m, 1H), 1.83 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (td,  $J = 2.84, 13.94$  Hz, 1H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.46 - 1.55 (m, 1H), 1.18 (t,  $J = 6.97$  Hz, 3H). HRMS calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  404.2338, encontrada 404.2333.

**Ejemplo-23b; (-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoniitrilo**

El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (enantiómero-2), el intermediario **5-3-3b**, pico-2 ( $t_r = 3.4$  minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-23a. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-23a.

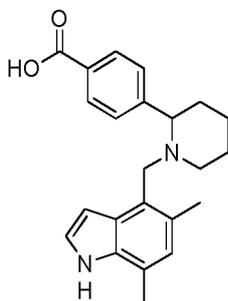
**Ejemplo-24:**

**(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida**



El compuesto del título se sintetizó a partir del 4-(*rel*-(2*S*,4*S*)(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (enantiómero-1), el intermediario **5-3-3b**, pico-1 ( $t_r = 1.7$  minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-8.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  9.83 (br. s., 1H), 7.85 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H), 7.57 (br. d,  $J = 7.80$  Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.13 (dd,  $J = 2.60, 2.70$  Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 - 6.56 (m, 1H), 6.39 (br. s., 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d,  $J = 11.98$  Hz, 1H), 3.50 (br. s., 1H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (q,  $J = 6.97$  Hz, 2H), 3.22 (d,  $J = 12.00$  Hz, 1H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 1.55 - 1.73 (m, 2H), 1.36 - 1.53 (m, 1H), 1.09 (t,  $J = 6.97$  Hz, 3H); HRMS calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  422.2444, encontrada 422.2435.

**Ejemplo-25:**



**Ejemplo-25a; (+)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico**

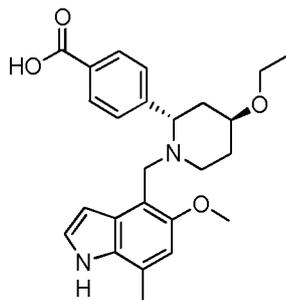
Una mezcla del 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-1), el intermediario **6-1b**, pico-1 ( $t_r = 2.6$  minutos), (150 miligramos, 0.398 milimoles), y KOH (50 miligramos, 0.891 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H), 7.58 (br. d,  $J = 7.80$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 3.00$  Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.13 (d,  $J = 13.60$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 13.60$  Hz, 1H), 3.27 (br. d,  $J = 12.40$  Hz, 1H), 3.07 - 3.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.92 - 2.03 (m, 5H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.44 - 1.61 (m, 2H); HRMS calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  363.2073, encontrada 363.2064.

**Ejemplo-25b; (-)-ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico**

El compuesto del título se sintetizó a partir del enantiómero correspondiente del 4-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2), el intermediario **6-1**, pico-2 ( $t_r = 4.1$  minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**25a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**25a**.

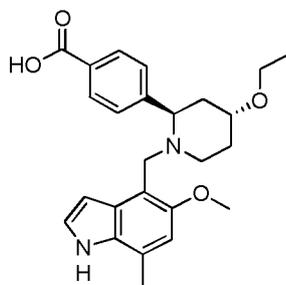
5 **Ejemplo-26:**

**Ejemplo-26a; 4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico ((+))** como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))



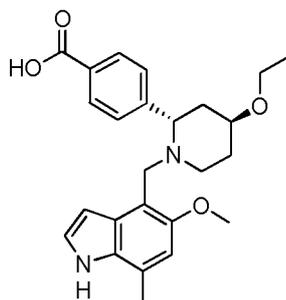
10 Una mezcla del 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **6-2b**, pico-1 ( $t_r = 1.9$  minutos), (84 miligramos, 0.192 milimoles), y LiOH en H<sub>2</sub>O (1 mililitro, 1 milimol) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro)/MeOH (2 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se determinó mediante una comparación con la síntesis enantiopura del Ejemplo-**26c**. <sup>1</sup>H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8.12 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.66 (br. d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.25 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 4.28, 11.49 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.00 Hz, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 2H), 3.53 - 3.69 (m, 5H), 3.38 - 3.50 (m, 1H), 3.20 - 3.35 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 - 2.33 (m, 2H), 2.08 (br. d, J = 15.70 Hz, 1H), 1.82 - 1.99 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.03 Hz, 3H); HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 423.2284, encontrada 423.2263.

20 **Ejemplo-26b; ((-)-4-((2R,4R)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico** como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))

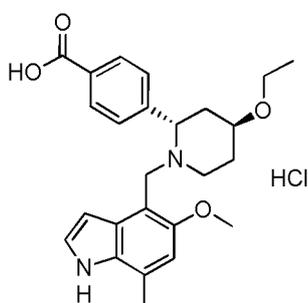


25 El ((-)-4-((2R,4R)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico, como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA), se sintetizó a partir del 4-((2R,4R)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo (enantiómero-2), el intermediario **6-2b**, pico-2 ( $t_r = 3.4$  minutos), de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**26a**. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-**26a**.

**Ejemplo-26c; ((+)-4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico** como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))



- 5 A una solución del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **1-3** (1.5 gramos, 5.18 milimoles), y el 4-((2S,4S)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **2-13a** (1.185 gramos, 4.5 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se le agregó NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3 gramos, 14.15 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 21.5 horas. A la mezcla se le agregó entonces una cantidad adicional del 4-formil-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo (500 mili-gramos, 4.50 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante otras 20 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc, y luego se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, H<sub>2</sub>O, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se mezcló con LiOH en H<sub>2</sub>O (15 mililitros, 15 milimoles) y tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros)/MeOH (20 mililitros), y se agitó a 70°C durante 8 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con H<sub>2</sub>O, y entonces se acidificó con KHSO<sub>4</sub> acuoso medio-saturado y ácido cítrico. La mezcla entonces se saturó con cloruro de sodio. La mezcla se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFE (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. Datos analíticos; iguales a aquéllos del Ejemplo-26a.
- 10
- 15 **Ejemplo-26d; Clorhidrato del 4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico**



- 20 A una solución del 4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il))-benzoico (620 miligramos, 1.467 milimoles) en H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (10/3 mililitros), se le agregó HCl acuoso 5M (500 microlitros, 2.500 milimoles). La mezcla entonces se liofilizó. El compuesto amorfo resultante se suspendió entonces en iPrOH (300 mililitros). La mezcla se calentó a 70°C. La mezcla se convirtió en una solución después de 1.5 horas. La solución entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente con agitación durante aproximadamente 5 horas. El sólido resultante se recolectó mediante filtración. El sólido se secó bajo un alto vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino. <sup>1</sup>H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10.73 (br. s., 1H), 8.23 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 1.77, 3.12 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.67 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H), 1.90 a 2.15 (m, 2H), 1.31 (t, J = 6.97 Hz, 3H). difracción en polvo de rayos-X:
- 25

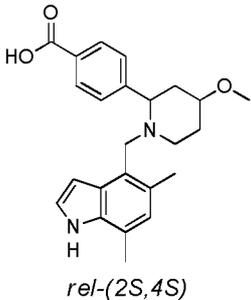
Ángulo	Valor d	Intensidad	% de Intensidad
2-Theta °	Ángstrom	Cuenta	%
10.0	8.842	2532	41
11.6	7.631	4461	72
15.3	5.783	6231	100
16.5	5.360	4451	71
17.3	5.131	4119	66
20.1	4.418	4812	77

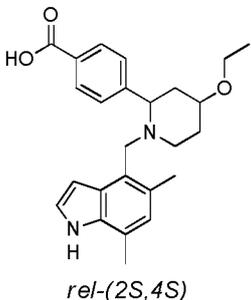
## ES 2 655 855 T4

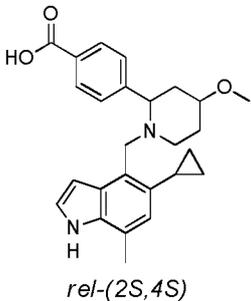
Ángulo	Valor d	Intensidad	% de Intensidad
2-Theta °	Ángstrom	Cuenta	%
21.0	4.220	5911	95
22.8	3.900	3170	51
23.3	3.815	4537	73
25.3	3.520	3255	52
26.2	3.393	2968	48
31.0	2.887	1556	25

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
27-1	(+ y (-)-4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
	 <p><i>rel</i>-(2S,4S)</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 7.81 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.70 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.28 - 3.53 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.74 (br. s., 2H), 2.19 (s, 3H), 1.94 -2.10 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.70 -1.84 (m, 1H), 1.40 -1.69 (m, 1H); HRMS calculada para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> 393.2178, encontrada 393.2179.
<b>27-1a</b>	(+)-4-( <i>rel</i> -(2S,4S))-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico se preparó a partir del Ejemplo- <b>14a</b> , enantiómero-1 (pico-1, t <sub>r</sub> = 2.4 minutos)	
<b>27-1b</b>	(-)-4-( <i>rel</i> -(2S,4S))-ácido 1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico se preparó a partir del Ejemplo- <b>14b</b> , enantiómero-2 (pico-2, t <sub>r</sub> = 3.4 minutos)	

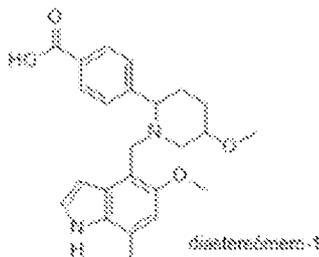
Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
	4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-ácido 1-((5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico ((+)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) y (-)- como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA))	
27-2	 <p><i>rel</i>-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)</p>	<sup>1</sup> H RMN (sal de TFA, 600 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 8.04 (d, J = 7.79 Hz, 2H), 7.73 (br. d, J = 7.40 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.28 (br. s, 1H), 4.13 (br. s, 1H), 3.97 (br. s, 1H), 3.65 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 3.40 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (br. s., 2H), 2.15 (br. s., 3H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.90 (br. s., 1H), 1.29 (t, J = 7.02 Hz, 3H); HRMS calculada para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> 407.2335, encontrada 407.2332.
27-2a	(+)-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-ácido 1-((5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)), se preparó a partir del intermediario <b>6-2-2b</b> , enantiómero-1 (pico-1, t <sub>r</sub> = 1.7 minutos).	
27-2b	((-)-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-ácido 1-((5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)), se preparó a partir del intermediario <b>6-2-2b</b> , enantiómero-2 (pico-2, t <sub>r</sub> = 4.4 minutos).	
27-3	(+)y (-)-4-( <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
	 <p><i>rel-(2S,4S)</i></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.81 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.51 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.15 - 4.46 (m, 2H), 3.97 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.24 (s, 3H), 2.96 - 3.20 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (br. s., 2H), 1.90 (br. d, J = 15.40 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 1H), 0.66 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.14 (br. s., 1H), - 0.11 (br. s., 1H). HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 419.2335, encontrada 419.2335.</p>
<b>27-3a</b>	(-)-4-(rel-(2S,4S))-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario <b>6-2-3b</b> , enantiómero-1 (pico-1, t <sub>r</sub> = 2.0 minutos)	
<b>27-3b</b>	(+)4-(rel-(2S,4S))-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-metoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario <b>6-2-3b</b> , enantiómero-2 (pico-2, t <sub>r</sub> = 4.3 minutos)	
<b>27-4</b>	(+) y (-)-4-(rel-(2S,4S))-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura	RMN y HRMS
	Material de partida para el enantiómero-a	
	Material de partida para el enantiómero-b	
		<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 8.03 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.71 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 4.63 - 4.73 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.65 (q, J = 7.00 Hz, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 1H), 3.34 (br. d, J = 11.00 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.40 (m, 2H), 2.10 (d, J = 15.31 Hz, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.29 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 0.87 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.34 (br. s., 1H), 0.08 (br. s., 1H). HRMS calculada para C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> 433.2491, encontrada 433.2482.
<b>27-4a</b>	(+) -4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario <b>6-2-4b</b> , enantiómero-1, y se aisló como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (pico-1, t <sub>r</sub> = 1.3 minutos)	
<b>27-4b</b>	(-) -4-(rel-(2S,4S)-ácido 1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-4-etoxi-piperidin-2-il)-benzoico, se preparó a partir del intermediario <b>6-2-4b</b> , enantiómero-2, y se aisló como una sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (pico-2, t <sub>r</sub> = 2.9 minutos)	

**Ejemplo-28:**

**(+) -ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico** (diaestereómero-1)

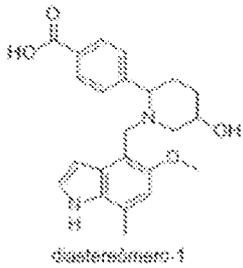
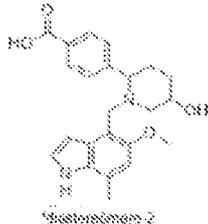


5

10

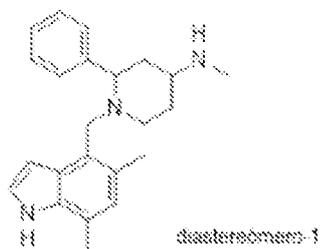
Una mezcla de Ba(OH)<sub>2</sub> (200 miligramos, 0.716 milimoles), y el (+)-4-((2-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo (diaestereómero-1), el intermediario **4-4-19** (60 miligramos, 0.154 milimoles) en iPrOH/H<sub>2</sub>O (0.5/2 mililitros), se agitó a 100°C durante 36 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La capa acuosa se acidificó con AcOH. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite, que se enjuagó con H<sub>2</sub>O/MeOH (aproximadamente 4/1). El filtrado acuoso se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.07 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.63



Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
		<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.90-7.99 (m, 2H), 7.60 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 2.93 Hz, 1H), 6.71 (br. d, J = 7.30 Hz, 1H), 6.18-6.24 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, J = 12.30 Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.21 (br. d, J = 1.20 Hz, 3H), 2.29-2.43 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 409.2127, encontrada 409.2119.</p>
30-2	<p><b>(+)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-1)</b></p>	
	 <p>Intermediario 4-5</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.99 (br. d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 3.11 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (d, J = 3.11 Hz, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58-3.79 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44-2.66 (m, 1H), 2.15 (br. d, J = 11.50 Hz, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.50-1.64 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 395.1953, encontrada 395.1971.</p>
30-3	<p><b>(+)-ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico (diaestereómero-2)</b></p>	
	 <p>Intermediario 4-6</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.98 (br. d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.61 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.28 (d, J = 3.06 Hz, 1H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (br. d, J = 10.30 Hz, 1H), 3.37 (br. d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (aparente br. t, J = 10.90 Hz, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.41-1.54 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 395.1953, encontrada 395.1965.</p>

## Ejemplo-31:

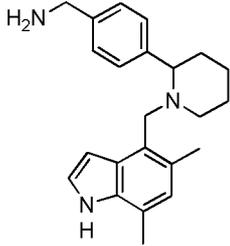
**(+)-1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-N-metil-2-fenil-piperidin-4-amina-(diaestereómero-1)**



5 A una solución del (+)-1-((5,7-dimetil-1-*H*-indol-4-il)-metil)-2-fenil-piperidin-4-il)-carbamato de bencilo (diastereómero-1), el intermediario **3-2-2** (100 miligramos, 0.161 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se le agregó LiAlH<sub>4</sub> (60 miligramos, 1.581 milimoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. La reacción entonces se apagó con H<sub>2</sub>O (60 microlitros), NaOH acuoso al 15 % (60 microlitros), y H<sub>2</sub>O (120 microlitros). La mezcla entonces se diluyó con tetrahidrofurano (THF). La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de Celite®, que se enjuagó con tetrahidrofurano (THF). El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.53 (d, J = 7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.30, 7.80 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 3.16, 11.49 Hz, 1H), 3.29 (br. d, J = 12.10 Hz, 1H), 2.79 -2.83 (m, 1H), 2.58 -2.65 (m, 1H), 2.42 -2.47 (m, 1H), 2.39 (br. s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.96 -2.06 (m, 1H), 1.83 -1.90 (m, 1H), 1.68 -1.77 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 348.2440, encontrada 348.2426.

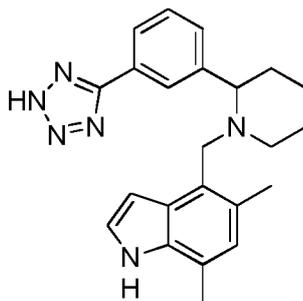
15 Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir del material de partida apropiado, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
32-1	(+)-1-((5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)- <i>N</i> -metil-2-fenil-piperidin-4-amina (diastereómero-2)	
	<p style="text-align: center;">diastereómero-2</p>	<p style="text-align: center;"><b>Intermediario 3-2-3</b></p> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.53 (br. d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.30, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.51 (d, J = 3.15 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.11 - 3.20 (m, 2H), 2.85 (td, J = 3.35, 12.00 Hz, 1H), 2.50 -2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.03 -2.11 (m, 1H), 1.96 -2.03 (m, 1H), 1.77 -1.85 (m, 1H), 1.53 -1.63 (m, 1H), 1.23 -1.35 (m, 1H); HRMS calculada para C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> 348.2440, encontrada 348.2430.
32-2	(+)(4-(1-((5,7-dimetil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanamina	

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS
32-3		<p><b>Intermediario 3-2-11</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (sal de ácido trifluoro-acético (TFA), 400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.64 (br. d, J = 7.94 Hz, 2H), 7.55 (br. d, J = 7.94 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.36 - 4.42 (m, 1H), 4.24 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 3H), 3.34 (br. d, J = 12.10 Hz, 1H), 3.14 - 3.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.98 - 2.11 (m, 5H), 1.72 - 1.89 (m, 2H), 1.50 - 1.68 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 348.2434, encontrada 348.2434.</p>
		<p>(4-((2S,4S)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol</p>

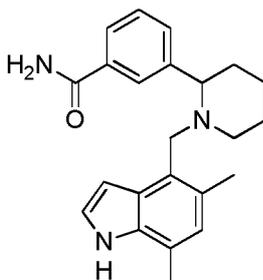
Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN y HRMS

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.79 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.19 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.45 - 1.55 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 466.2706, encontrada 466.2696.

**Ejemplo-33:****(+)-4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol**

5 Una mezcla del (+)-4-((2-(3-ciano-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5,7-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **4-7** (130 miligramos, 0.293 milimoles), NaN<sub>3</sub> (58 miligramos, 0.88 milimoles), y CdCl<sub>2</sub> (11 miligramos, 0.06 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.5 mililitros), se agitó a 100°C durante 6 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante

10 RP-HPLC (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.16 - 8.31 (m, 2H), 7.54 - 7.74 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (br. s., 1H), 4.53 (br. d, J = 10.10 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.40 Hz, 1H), 3.54 (br. d, J = 11.90 Hz, 1H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, J = 13.40 Hz, 1H), 2.09 (br. s., 3H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 1.72 - 1.96 (m, 3H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 385.2141, encontrada 385.2142.

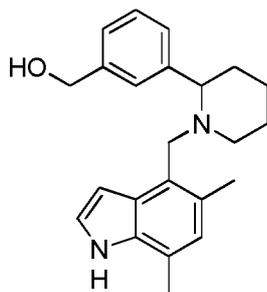
**Ejemplo-34:****15 (+)-3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida**

Una mezcla del (+)-3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **4-8** (80 mili-gramos, 0.212 milimoles), CaCl<sub>2</sub> (100 miligramos, 0.901 milimoles), y NH<sub>4</sub>OH (33 %, 10 m) en metanol (MeOH) (10 mililitros) se agitó a 80°C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la

temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O (dos veces), y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.74 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.60, 7.80 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.14 - 3.25 (m, J = 11.40 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 11.62 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.16 -2.28 (m, 3H), 1.93 -2.15 (m, 1H), 1.65 -1.89 (m, 3H), 1.34 -1.63 (m, 3H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 362.2232, encontrada 362.2223.

#### Ejemplo-35:

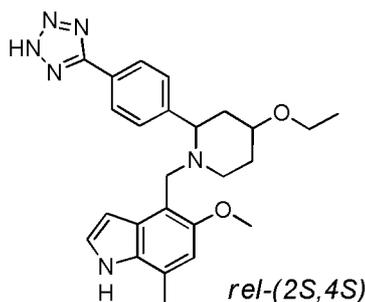
##### (+)-3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-metanol



Una mezcla del (+)-3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de metilo, el intermediario **4-8** (230 mili-gramos, 0.611 milimoles), y NaBH<sub>4</sub> (200 miligramos, 5.29 milimoles) en THF/MeOH (10 mililitros/5 mililitros), se agitó bajo condiciones de reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró parcialmente. El residuo resultante entonces se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (HC-A), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.82 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.37 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.30, 7.60 Hz, 1H), 7.22 (br. d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.20 (br. dd, J = 2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 2.02, 2.80 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 2H), 2.57 -2.66 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.84 -1.94 (m, 1H), 1.54 -1.75 (m, 3H), 1.46 (br. d, J = 8.30 Hz, 1H), 1.26 -1.41 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 349.2280, encontrada 349.2276.

#### Ejemplo-36:

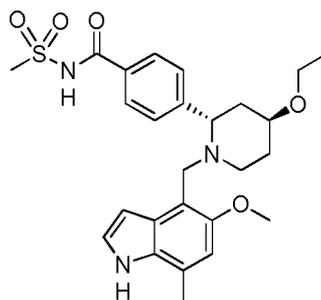
##### (+)-4-(rel-(2S,4S))(2-(4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol:



A una solución del (+)-4-(rel-(2S,4S))(2-(4-ciano-fenil)-4-etoxi-piperidin-1-il)-metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **5-3-3a** (50 miligramos, 0.099 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), se le agregó NaN<sub>3</sub> (30 miligramos, 0.461 milimoles), seguido por hidrato de ácido fosfo-molibdico (CAS: 51429-74-4, 30 miligramos, 0.099 milimoles). La mezcla entonces se agitó a 110°C durante 3 días, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla entonces se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se enjuagó con EtOAc/MeOH (aproximadamente 4/1). El filtrado se concentró entonces. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.11 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.68 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.36 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 3.91 - 4.01 (m, 2H), 3.60 - 3.71 (m, 5H), 3.14 - 3.41 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19 -2.35 (m, 2H), 1.86 -2.12 (m, 2H), 1.29 (t, J = 6.82 Hz, 3H); HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 447.2508, encontrada 447.2489.

#### Ejemplo-37:

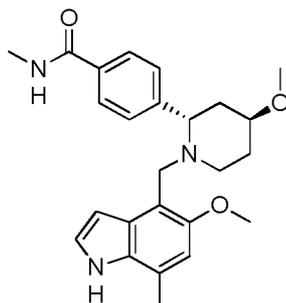
##### (+)-4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-N-(metil-sulfonil)-benzamida



5 A una solución del 4-((2S,4S)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico, Ejemplo-**26a**, (98 miligramos, 0.232 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro) se le agregaron metan-sulfonamida (33.1 miligramos, 0.348 milimoles), y HATU (97 miligramos, 0.255 milimoles), seguidos por Et<sub>3</sub>N (0.097 mililitros, 0.696 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla se le agregó una cantidad  
 10 adicional de metan-sulfonamida (20 miligramos, 0.21 milimoles), y entonces la mezcla se agitó durante 48 horas. La reacción se apagó con metanol / H<sub>2</sub>O (aproximadamente 1/1), el cual se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H); HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 500.2219, encontrada 500.2207.

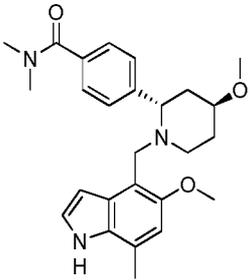
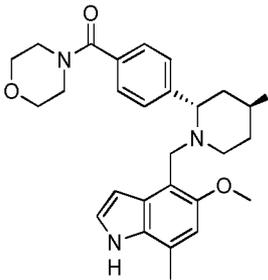
#### Ejemplo-38:

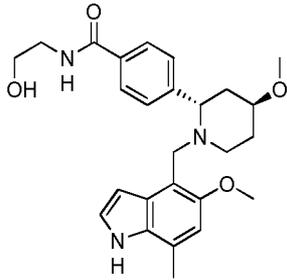
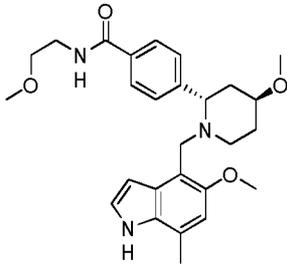
#### 4-((2S,4S)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-N-metil-benzamida



15 A una solución del ácido 4-(4-metoxi-1-(2S,4S-(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico, Ejemplo-**21b**, (30 miligramos, 0.073 milimoles) y metil-amina en tetrahidrofurano (THF) (100 microlitros, 0.2 milimoles), en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros), se le agregó una solución de EDC-HCl (20 miligramos, 0.104 milimoles), y HOAt (10 miligramos, 0.073 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros). La mezcla se agitó a  
 20 temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla se le agregó entonces una cantidad adicional de EDC-HCl (20 miligramos, 0.104 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (HC-B), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.78 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.10, 3.10 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.77 Hz, 3H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.44 - 1.55 (m, 1H) HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 422.2444, encontrada 422.2430.

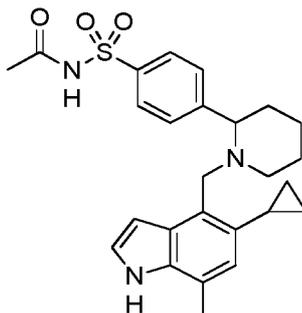
Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de los materiales de partida apropiados, mediante la aplicación de métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores:

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN; HRMS
39-1	4-((2S,4S)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)- <i>N,N</i> -dimetil-benzamida	
		<p><b>Ejemplo-21b y dimetil-amina</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.60 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.39 (br. d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 2.08, 3.06 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (d, J = 12.23 Hz, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.25 (d, J = 11.40 Hz, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 6H), 2.48 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 - 2.38 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 3H), 1.46 - 1.56 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 436.2600, encontrada 436.2589.</p>
39-2	(4-((2S,4S)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)(morfolino)-metanona	
		<p><b>Ejemplo-21b y morfolina</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.07 (br. s., 1H), 7.61 (br. d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 2.81, 2.93 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.50 - 6.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.31 - 3.70 (m, 11H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (d, J = 11.70 Hz, 1H), 2.48 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 2H), 1.45 - 1.56 (m, 1H); HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 478.2706, encontrada 478.2696.</p>
39-3	<i>N</i> -(2-hidroxi-etil)-4-((2S,4S)-4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzamida	
		<b>Ejemplo-21b y 2-etanolamina</b>

Ej.	Nombre químico	
	Estructura química	Material de partida
		RMN; HRMS
		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 9.06 (br. s., 1H), 7.82 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.64 (br. d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.20 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 2.10, 3.20 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 - 3.66 (m, 3H), 3.41 - 3.52 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 3.10 - 3.17 (m, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 1.87 - 1.90 (m, 1H), 1.66 - 1.80 (m, 2H), 1.44 - 1.56 (m, 1H); HRMS calculada para C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (M+H) <sup>+</sup> 452.2549, encontrada 452.2532.
39-4		<b>Ejemplo-21b y 2-metoxi-etil-amina</b> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.79 (br. d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, J = 7.90 Hz, 2H), 7.19 (aparente t, J = 2.81 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.92 Hz, 1H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.45 - 1.55 (m, 1H); HRMS calculada para C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (M+H) <sup>+</sup> 466.2706, encontrada 466.2696.

**Ejemplo-40:**

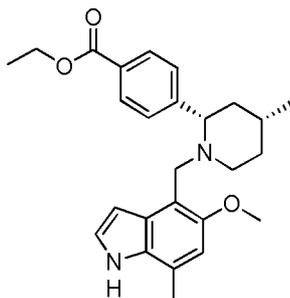
**(+)-N-(4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-fenil)-sulfonil)-acetamida**



El compuesto del título se sintetizó a partir del (+)-4-((2-(4-(*N*-acetil-sulfamoil)-fenil)-piperidin-1-il)-metil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terbutilo, el intermediario **3-2-26**, de una manera análoga a la preparación del Ejemplo-**22**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 10.55 (br. s., 1H), 9.98 (br. s., 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (aparente t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.0, 3.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.84 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 3.0, 10.6 Hz, 1H), 2.88 -2.82 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 -2.22 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 -1.74 (m, 2H), 1.74 -1.67 (m, 1H), 1.57 -1.52 (m, 1H), 1.51 -1.39 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 1H), 0.62 - 0.54 (m, 1H), 0.20 - 0.12 (m, 1H). HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 466.2159, encontrada 466.2140.

#### Ejemplo-41:

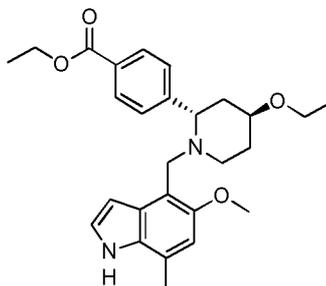
#### 10 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoato de etilo



A una solución de EtOH (200 mililitros), se le agregó AcCl (2.0 mililitros), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la solución se le agregó (+)-4-((2*S*,4*R*)-ácido 1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-4-metil-piperidin-2-il)-benzoico, Ejemplo-**20a**, (300 miligramos, 0.764 milimoles), y entonces la mezcla se agitó durante 12 horas bajo condiciones de reflujo. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla entonces se hizo básica mediante NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y entonces se concentró para remover el EtOH. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en gel de sílice (heptanos/EtOAc = 100:0 a 40:60), para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.04 (d, J = 8.46 Hz, 2 H) 7.65 (d, J = 7.71 Hz, 2 H) 7.19 (d, J = 3.03 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.40 (d, J = 3.16 Hz, 1 H) 4.38 (q, J = 7.07 Hz, 2 H) 3.75-3.81 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H) 3.20-3.27 (m, 2 H) 3.21 (d, J = 12.00 Hz, 1 H) 3.02 (d, J = 12.38 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.18 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 1.70 (d, J = 12.63 Hz, 1 H) 1.49 -1.63 (m, 2 H) 1.40 (t, J = 7.14 Hz, 3 H) 1.26 -1.36 (m, 1 H) 0.90 (d, J = 6.32 Hz, 3 H). HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 421.2491, encontrada 421.2475.

#### 25 Ejemplo-42:

#### 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoato de etilo



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a como se describe en el Ejemplo **41**, empezando a partir del 4-((2*S*,4*S*)-ácido (4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)-metil)-piperidin-2-il)-benzoico, Ejemplo-**26c**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.05 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.40 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.12 Hz, 2H), 3.71-3.80 (m, 4H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.70 a 2.81 (m, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.64-1.88 (m, 3H), 1.40 (t, J = 7.12 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.01 Hz, 3H). HRMS calculada para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 451.2597, encontrada 451.2603.

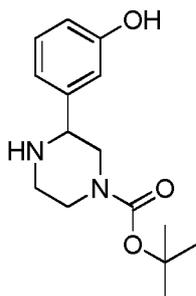
#### Ejemplo Biológico 1: Ensayo ELISA del factor de complemento humano B

35 El complejo CVF-Bb preparado a partir del factor de veneno de cobra purificado (1 μM), el factor de complemento humano recombinante B (expresado en células de *Drosophila* y purificado empleando los métodos convencionales), y el factor de complemento humano D (expresado en *E. Coli*, replegado y purificado empleando los métodos

convencionales). El complejo CVF-Bb, en una concentración de 3 nM, se incubó con el compuesto de prueba en diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en suero regulado con fosfato (PBS), pH de 7.4, que contenía MgCl<sub>2</sub> 10 mM y CHAPS al 0.05 % (peso/volumen). Se agregó el sustrato de complemento humano C3 purificado a partir de plasma, en una concentración final de 1 μM. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, la reacción enzimática se detuvo mediante la adición de un cóctel de inhibidores de pan-proteasa concentrados. El producto de la reacción, C3a, se cuantificó por medio de un ensayo inmunosorbente enlazado con enzimas. Los valores IC<sub>50</sub> se calcularon a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del CVF-Bb como una función de la concentración del compuesto de prueba.

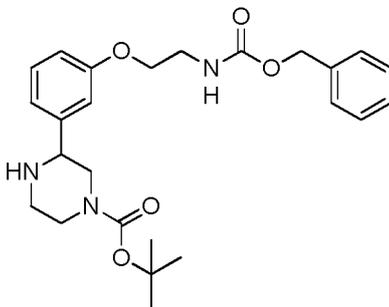
**Ejemplo Biológico 2: Ensayo TR-FRET del factor de complemento humano B**

10 **Ejemplo Biológico 2.1. (+) o (-)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo**



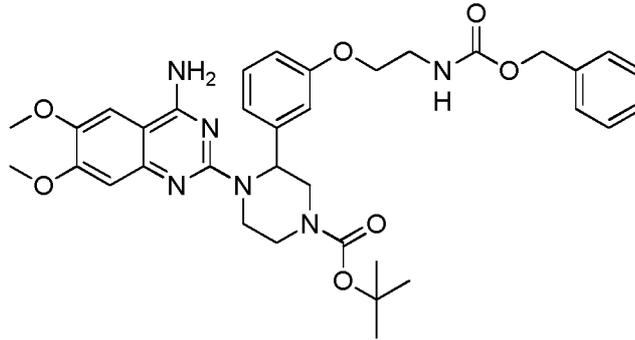
La resolución de los enantiómeros del (+)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (CAS: 889956-76-7) se logró mediante HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK AD con heptano/EtOAc/MeOH 90/5/5 + 0.1 dietilamina, para dar el (+) o (-)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (t<sub>r</sub> = 9.7 minutos), y el (-) o (+)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (t<sub>r</sub> = 15.7 minutos).

**Ejemplo Biológico 2.2. (+) o (-)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo**



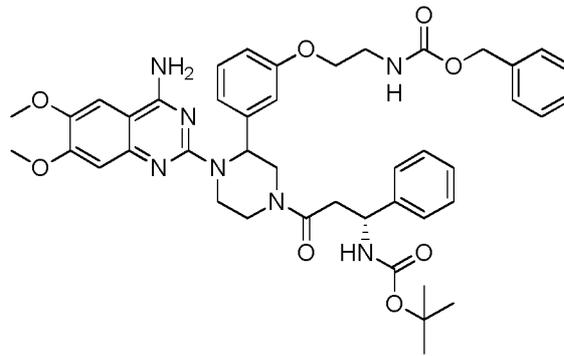
El (+) o (-)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (t<sub>r</sub> = 9.7 minutos) (**Ejemplo Biológico 2.1**) (300 miligramos, 1.078 milimoles), y 2-hidroxi-etil-carbamato de bencilo (210 miligramos, 1.078 milimoles) se disolvieron en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros). Se agregó tributil-fosfina (0.404 mililitros, 1.617 mili-moles), y después de enfriarse a 0°C, se agregó por goteo DEAD al 40 % en tolueno (0.640 mililitros, 1.617 milimoles). La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C, y luego durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 455.2 (M+H).

**Ejemplo Biológico 2.3. (+) o (-)-4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo**



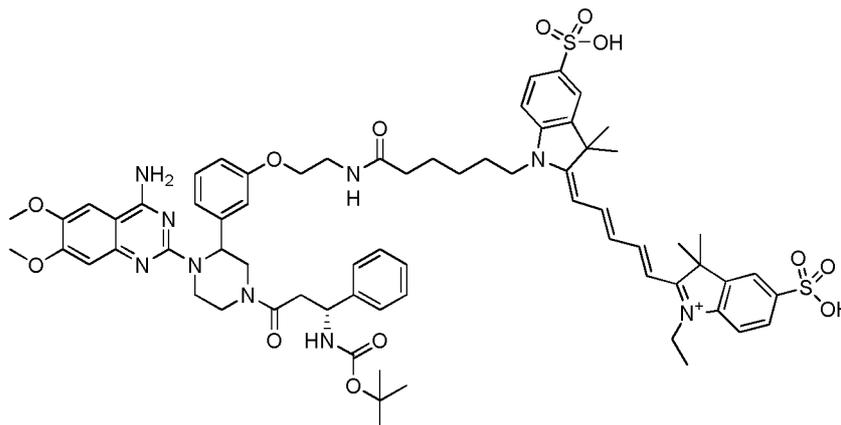
5 Una solución de la 2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-amina (CAS: 23680-84-4) (105 miligramos, 0.439 milimoles), y el (+) o (-)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (100 miligramos, 0.220 milimoles) en alcohol isoamílico (5 mililitros), se agitó durante 16 horas a 135°C. Después de la evaporación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 659.2 (M+H).

**Ejemplo Biológico 2.4. (+) o (-)-((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-il)-3-oxo-1-fenil-propil)-carbamato de terbutilo**



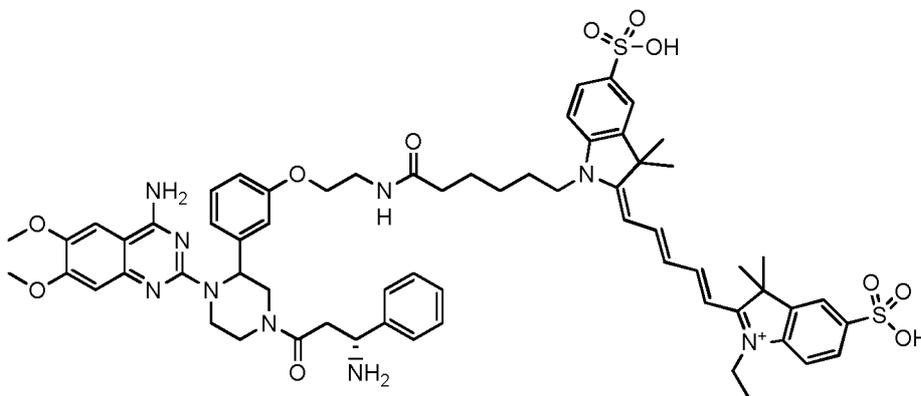
10 El (+) o (-)-4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-carboxilato terbutilo (60 miligramos, 0.078 milimoles) se disolvió en HCl 4N en dioxano (5 mililitros), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 mililitros), y se agregaron ácido (*R*)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-fenil-propanoico (21.0 miligramos, 0.079 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.041 mililitros, 0.238 milimoles), y HATU (60.2 miligramos, 0.158 milimoles). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (Waters SunFire<sup>MR</sup> Prep C18 OBD, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 806.2 (M+H).

20 **Ejemplo Biológico 2.5. (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-((*R*)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-fenil-propanoil)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-ilo**



El (+) o (-)-((1*R*)-3-(4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(3-(2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-etoxi)-fenil)-piperazin-1-il)-3-oxo-1-fenil-propil)-carbamato de terbutilo (17 miligramos, 0.021 mili-moles) se disolvió en EtOH (5 mililitros), y se le agregó Pd/C (2.24 miligramos, 2.109 micromoles). La reacción se agitó bajo H<sub>2</sub> durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), y se le agregaron 5-sulfonato de 2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-oxi)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-3*H*-indol-1-io (Cy-5, CAS: 146368-14-1) (13.32 miligramos, 0.020 milimoles), di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.018 mililitros, 0.101 milimoles), y HATU (15.40 miligramos, 0.040 milimoles). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó mediante HPLC de preparación (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %)), para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 656.1 (*M*/2).

**Ejemplo Biológico 2.6.** (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenil-propanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io



El (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-((*R*)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-fenil-propanoil)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (4 miligramos, 3.05 micromoles) se disolvió en HCl 4*N* en dioxano (3 mililitros), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante HPLC de preparación (Waters Sunfire<sup>MR</sup> C18 OBD, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %)), para dar el compuesto del título. Las fracciones se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>3</sub>CN, y se agregó una solución acuosa de HCl 1*M* (3 mililitros, 3.00 milimoles). La mezcla entonces se evaporó para dar el compuesto del título como una sal de HCl. <sup>1</sup>H RMN (sal de HCl, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 37 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.37-7.47 (m, 5 H), 7.07-7.28 (m, 4 H), 6.86-6.95 (m, 3 H), 6.68 (t, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 4.5, 18.4 Hz, 1 H), 6.31 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 5.95 (br. s, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 4.68-4.71 (m, 1 H), 4.46-4.57 (m, 1 H), 4.18-4.31 (m, 3 H), 4.05-4.11 (m, 3 H), 3.80-4.00 (m, 8 H), 3.41-3.60 (m, 3 H), 3.06-3.09 (m, 2 H), 2.84 (dd, *J* = 3.8, 22.5 Hz, 1 H), 2.12-2.22 (m, 2 H), 1.75-1.86 (m, 2 H), 1.73 (s, 6 H), 1.70 (s, 6 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.29-1.37 (m, 2 H). UPLC-MS (ESI+) *m/z* 606.1 (*M*/2); Instrumento: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1.8 micras 2.1 x 50 milímetros a 50°C, eluyente A: agua + HCOOH al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, B: CH<sub>3</sub>CN + HCOOH al 0.04 %, Gradiente: del 5 al 98 % de B en 1.4 minutos, flujo: 1.0 mililitro/minuto; Tiempo de retención: 0.64 minutos.

**Ejemplo Biológico 2.7.** El factor recombinante humano B (expresado en células de *drosophila* y purificado empleando los métodos convencionales) marcado con biotina (10 nM), estreptavidina marcada con europio (5 nM), y el (+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenil-propanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (**Ejemplo Biológico 2.6**, actividad de 240 nM contra el factor B cuando se probó utilizando el ensayo del **Ejemplo Biológico 1**) (75 nM)), se incubaron con el compuesto de prueba en diferentes concentraciones hasta 2 horas a temperatura ambiente en Tris/HCl 20 mM, pH de 7.4, Tween20 al 0.005 % (volumen/volumen).

Se registró la disminución en la intensidad de fluorescencia dependiente del tiempo relacionada con la competición entre los ligandos del factor B marcado y no marcado, tanto a 620 nanómetros como a 665 nanómetros, 70 microsegundos después de la excitación a 337 nanómetros, utilizando un espectrofluorímetro de microplaca. Los valores IC<sub>50</sub> se calcularon a partir del porcentaje de inhibición del desplazamiento del factor de complemento B-(+) o (-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-amino-3-fenil-propanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-2-il)-fenoxi)-etil)-amino)-6-oxo-hexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-iliden)-penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3*H*-indol-1-io (**Ejemplo Biológico 2.6**, actividad de 240 nM contra el factor B cuando se probó utilizando el ensayo del **Ejemplo Biológico 1**), como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Los compuestos de la invención son activos sobre la inhibición del factor B. Los datos en la Tabla 1 se recolectaron

## ES 2 655 855 T4

utilizando el ensayo del Ejemplo Biológico 2.

**Tabla 1**

<b>Ejemplo Número</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>Ejemplo Número</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM)</b>
Ejemplo-1	>100	Ejemplo-17-24	0.035
Ejemplo-2b (+)	>100	Ejemplo-17-25	0.045
Ejemplo-2b (-)	7.9	Ejemplo-17-26	4.6
Ejemplo-3	6	Ejemplo-17-27	>100
Ejemplo-4b (+)	67	Ejemplo-17-28	0.16
Ejemplo-4b (-)	0.72	Ejemplo-18	2.8
Ejemplo-5-1	7.2	Ejemplo-19	>100
Ejemplo-5-2	7.9	Ejemplo-20a	0.009
Ejemplo-5-3	2.6	Ejemplo-20b	0.29
Ejemplo-5-4	0.18	Ejemplo-21a	0.019
Ejemplo-5-5	3.5	Ejemplo-21b	0.65
Ejemplo-5-6	0.66	Ejemplo-22-1a	0.019
Ejemplo-5-7	8.3	Ejemplo-22-1b	1.8
Ejemplo-5-8	24	Ejemplo-22-2a	2.2
Ejemplo-5-9	7.1	Ejemplo-22-2b	0.013
Ejemplo-5-10	1.5	Ejemplo-23a	>100
Ejemplo-5-11	1.3	Ejemplo-23b	1.8
Ejemplo-5-12	0.037	Ejemplo-24	8.7

ES 2 655 855 T4

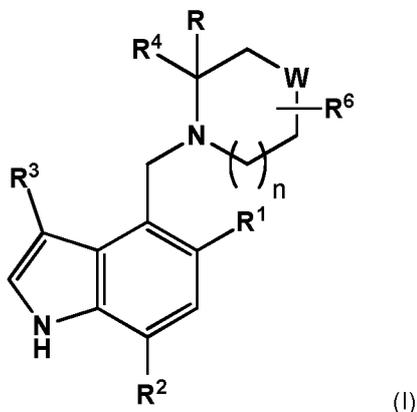
Ejemplo Número	IC <sub>50</sub> (µM)	Ejemplo Número	IC <sub>50</sub> (µM)
Ejemplo-6	14	Ejemplo-25a	15
Ejemplo-7	9.4	Ejemplo-25b	0.047
Ejemplo-8	0.71	Ejemplo-26a	0.01
Ejemplo-9-1	2	Ejemplo-26b	1.1
Ejemplo-9-2	0.64	Ejemplo-27-1a	3.7
Ejemplo-10	11	Ejemplo-27-1b	0.022
Ejemplo-11	0.23	Ejemplo-27-2a	0.015
Ejemplo-12	2.3	Ejemplo-27-2b	16
Ejemplo-13	0.14	Ejemplo-27-3a	0.014
Ejemplo-14a	1.7	Ejemplo-27-3b	0.74
Ejemplo-15	8.7	Ejemplo-27-4a	0.009
Ejemplo-16	0.03	Ejemplo-27-4b	1.7
Ejemplo-17-1	0.019	Ejemplo-28	1.5
Ejemplo-17-2	0.12	Ejemplo-29	33
Ejemplo-17-3	0.038	Ejemplo-30-1	3.4
Ejemplo-17-4	0.087	Ejemplo-30 a 2	8.2
Ejemplo-17-5	0.03	Ejemplo-30-3	1.3
Ejemplo-17-6	6.6	Ejemplo-30-1	3.4
Ejemplo-17-7	4.5	Ejemplo-30 a 2	8.2
Ejemplo-17-8	0.07	Ejemplo-30-3	1.3
Ejemplo-17-9	5	Ejemplo-31	6.8

ES 2 655 855 T4

<b>Ejemplo Número</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>	<b>Ejemplo Número</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>
Ejemplo-17-10	0.1	Ejemplo-32-1	36
Ejemplo-17-11	0.015	Ejemplo-32-2	36
Ejemplo-17-12	0.45	Ejemplo-32-3	0.34
Ejemplo-17-13	0.063	Ejemplo-33	1.2
Ejemplo-17-14	1.8	Ejemplo-34	2.9
Ejemplo-17-15	0.023	Ejemplo-35	2.7
Ejemplo-17-16	1.9	Ejemplo-36	0.02
Ejemplo-17-17	2.1	Ejemplo-37	0.022
Ejemplo-17-18	0.027	Ejemplo-38	0.13
Ejemplo-17-19	29	Ejemplo-39-1	1.7
Ejemplo-17-20	2.8	Ejemplo-39-2	1.8
Ejemplo-17-21	0.84	Ejemplo-39-3	0.28
Ejemplo-17-22	0.1	Ejemplo-39-4	0.3
Ejemplo-17-23	1.7	Ejemplo-40	0.055
Ejemplo-17-29	0.011	Ejemplo-41	0.165
Ejemplo-17-30	0.013	Ejemplo-42	0.24

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (I):



en donde:

5 n es 0, 1 o 2;

R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S(O)<sub>p</sub>alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CH<sub>2</sub>NHC(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono u -OCH<sub>2</sub>C(O)R<sup>7</sup>,

p es 0, 1 o 2;

15 R<sup>2</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno;

20 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>7</sup>, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde el alquilo y el halo-alquilo están opcionalmente sustituidos con 0 o 1 hidroxilo;

25 R<sup>4</sup> es fenilo, naftilo o heteroarilo, en donde el heteroarilo es un heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S, y en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por R<sup>5</sup> y está además sustituido por 0 o 1 sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, y ciano-metilo;

30 R<sup>5</sup> es -C(O)R<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -SO<sub>2</sub>NHC(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -SO<sub>2</sub>N(H)<sub>m</sub>(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)<sub>2-m</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, halógeno, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de azufre o de oxígeno en el anillo;

m es 0, 1 o 2;

W es O o C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente en cada presentación a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

35 C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, tomados en combinación, forman un carbociclo espirocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo;

R<sup>7</sup> es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino;

R<sup>8</sup> es hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, o un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que tiene 1,

2, o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados a partir de N, O o S; o

R<sup>8</sup> es mono- y di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino que está insustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

5 R<sup>9</sup> es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 átomo de oxígeno o de azufre en el anillo, cuyo heterociclo está opcionalmente sustituido por 0 a 2 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un tautómero del mismo, en donde n es 1.

3. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o un tautómero del mismo, en donde W es CHR<sup>6</sup> o C(CH<sub>3</sub>)R<sup>6</sup>.

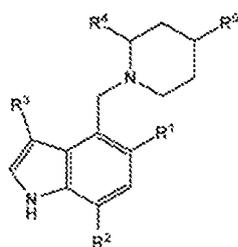
10 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R<sup>1</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o ciclopropilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R<sup>2</sup> es metilo.

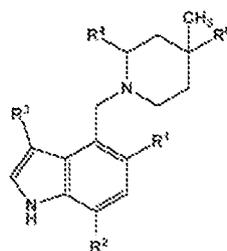
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

15 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (IIa) o (IIb):

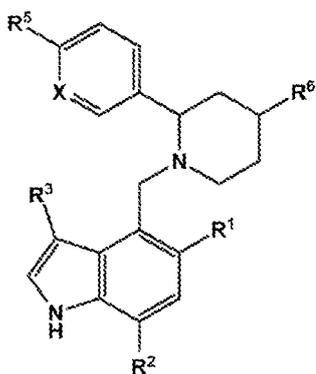


(IIa) o

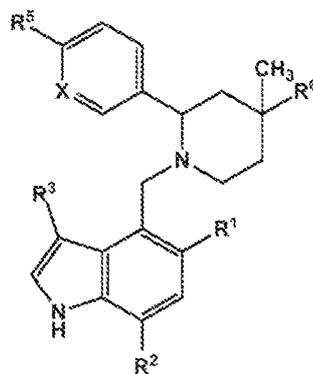


(IIb).

20 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, de acuerdo con la fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa) o



(IIIb)

en donde X es N o CH.

25 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R<sup>4</sup> es piridin-3-ilo que está sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R<sup>5</sup>.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en *para* con respecto al anillo de piperidina con R<sup>5</sup> y opcionalmente sustituido con flúor, metoxilo, hidroxi-metilo, o hidroxilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en *para*

con respecto al anillo de piperidina con R<sup>5</sup>.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal o un tautómero del mismo, en donde R<sup>5</sup> es CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o tetrazolilo.

5 14. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un tautómero del mismo, cuyo compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-4-ol;

4-((4-metoxi-2-fenilpiperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

5,7-dimetil-4-((2-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenil-piperidin-4-il)metanol;

10 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzenosulfonamida;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzenosulfonamida;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-metilbenzenosulfonamida;

3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-*N*-metilbenzenosulfonamida;

4-((2-(4-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

15 (1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-2-il)metanol;

(4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanol;

5,7-dimetil-4-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;

4-((2-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol;

1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-4-amina;

20 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;

4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzamida;

4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzamida;

ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-hidroxipiperidin-2-il)benzoico;

25 ácido 4-(1-((5-cloro-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoato de metilo;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-2-fluorobenzoico;

ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)pirrolidin-2-il)benzoico;

ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)picolínico;

30 ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-3-metoxibenzoico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-4-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;

5-metoxi-7-metil-4-((2-(piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-indol;

ácido 3-fluoro-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

35 ácido 4-(4-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)morfolin-3-il)benzoico;

ácido 6-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)nicotínico;

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-propoxipiperidin-2-il)benzoico;

- ácido 4-(4-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-3-metilbenzoico;  
 ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-5-metilpiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etilpiperidin-2-il)benzoico;  
 5 ácido 2-(4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)acético;  
 ácido 2-(3-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)acético;  
 ácido 5-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)picolínico;  
 ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)tiazol-4-carboxílico;  
 ácido 2-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico;  
 10 ácido 3-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)azepan-2-il)benzoico;  
 4-((2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;  
 4-((2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol;  
 ácido 4-(1-«5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-1-naftoico;  
 15 ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)etil)piperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 2-metoxi-4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 2-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-2-fenilpiperidin-4-il)acetónitrilo;  
 ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 20 ácido 5-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)picolínico;  
 ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4,4-dimetilpiperidin-2-il)benzoico;  
 4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzonitrilo;  
 ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 25 ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 30 ácido 4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-etoxipiperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;  
 ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 ácido 4-(5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 35 1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)-*N*-metil-2-fenilpiperidin-4-amina;  
 (4-(1-((5,7-dimetil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanamina;  
 (4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanol;

- 4-((2-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-5,7-dimetil-1H-indol;  
 3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;  
 (3-(1-((5,7-dimetil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)metanol;  
 (4-((2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-4-etoxipiperidin-1-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol;  
 5 4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida;  
 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-N-metilbenzamida;  
 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida;  
 (4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)(morfolino)metanona;  
 N-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzamida;  
 10 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)-N-(2-metoxietil)benzamida;  
 N-((4-(1-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)fenil)sulfonyl)acetamida;  
 ácido 4-(6-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-6-azaespiro[2.5]octan-5-il)benzoico;  
 ácido 4-etil-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;  
 4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzoato de etilo;  
 15 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoato de etilo  
 y las sales, los estereoisómeros y los tautómeros de los mismos.
15. Un compuesto de la reivindicación 1, el cual es ácido 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Una composición farmacéutica, la cual comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
17. Una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un segundo agente terapéuticamente activo.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para uso como medicamento
- 25 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para uso en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del complemento, o activación de la senda alternativa del complemento.
20. Un compuesto de la reivindicación 1 a 15 para uso en el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo hiper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad.
- 30  
35  
40  
45