

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 222**

51 Int. Cl.:

C07D 209/40 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2021** **PCT/CN2021/132442**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2022** **WO22105930**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2021** **E 21819328 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 4247790**

54 Título: **Antagonistas de STING y usos de los mismos**

30 Prioridad:

23.11.2020 WO PCT/CN2020/130793

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

10.12.2024

73 Titular/es:

REGOR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
245 Main St., Second floor
Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

LI, HAILONG;
ZHONG, WENGE y
HUANG, WEI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 992 222 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de STING y usos de los mismos

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente internacional n.º PCT/CN2020/130793, presentada el 23 de noviembre de 202. El contenido completo de la solicitud mencionada anteriormente se incorpora en el presente documento por referencia.

10 Antecedentes

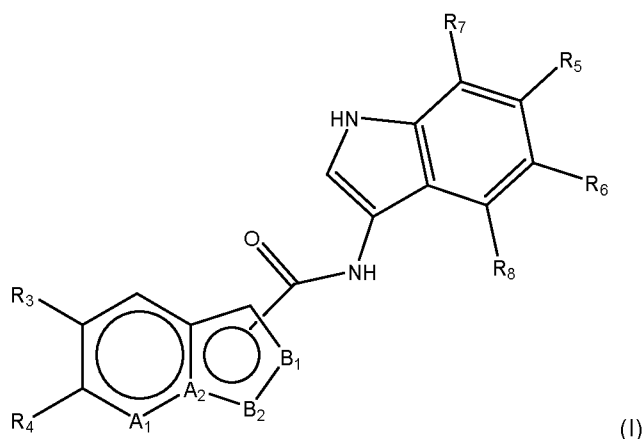
STING, también conocida como proteína transmembrana 173 (TMEM173) y MPYS/MITA/ERIS, es una proteína que en humanos está codificada por el gen TMEM173. Se ha demostrado que STING cumple una función en la inmunidad innata. STING induce producción del interferón tipo I cuando las células son infectadas con patógenos intracelulares, tales como virus, micobacterias y parásitos intracelulares. El interferón Tipo I, mediado por STING, protege a las células infectadas y a las células cercanas contra una infección local de una manera autócrina y parácrina.

La vía STING es fundamental en la mediación del reconocimiento del ADN citosólico. En este contexto, STING, una proteína transmembrana localizada en el retículo endoplasmático (ER), actúa como un receptor de segundo mensajero para el GMP-AMP 2', 3' cíclico (de aquí en adelante cGAMP), que es producido por cGAS después de la unión a un ADNhd. Además, STING también puede funcionar como un receptor del reconocimiento del patrón primario de dinucleótidos cíclicos (CDN) bacterianos y agonistas de molécula pequeña. El reconocimiento de los CDN endógenos o procariotas avanza por el dominio carboxilo terminal de STING, enfrentado hacia el citosol y crea un bolsillo de unión con forma de V formado por un homodímero STING. La activación inducida por ligando de STING dispara su relocalización en el aparato de Golgi, un proceso esencial para promover la interacción de STING con TBK1. Este complejo proteico, a su vez, envía señales a través de los factores de transcripción IRF-3 para inducir interferones tipo I (IFN) y otros factores antivirales corregulados. Además, se demostró que STING desencadena la activación de NF-κB y MAP quinasa. Después de iniciar la transducción de señales, STING es degradada rápidamente, un paso que es considerado importante para terminar la respuesta inflamatoria.

Una activación excesiva de STING está asociada con un subconjunto de condiciones autoinflamatorias monogénicas, que constituyen las denominadas interferonopatías tipo I. Los ejemplos de estas enfermedades incluyen un síndrome clínico conocido como vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI), que es causada por mutaciones de ganancia-de-función en TMEM173 (el nombre del gen de STING). Además, STING está implicada en la patogénesis del síndrome de Aicardi-Goutieres (AGS) y formas genéticas de lupus. A diferencia de SAVI, se trata de la desregulación del metabolismo de los ácidos nucleicos que son subyacentes de una activación inmunológica innata continua en el AGS. Además de estos trastornos genéticos, hay evidencia emergente que apunta a un rol patogénico más general de STING en un rango de trastornos asociados con inflamación, tal como lupus sistémica eritematosa, artritis reumatoide y cáncer. Por lo tanto, las intervenciones farmacológicas basadas en moléculas pequeñas en la vía de señalización de STING tienen un potencial significativo para el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades.

45 Síntesis de la invención

La presente divulgación provee antagonistas de STING, por ejemplo, inhibidores de la fórmula estructural (I), (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), sales, estereoisómeros, tautómeros y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. Fue inesperado encontrar que los compuestos que se divulgan en la presente, que requieren estructuras con un núcleo bíclico específico y una combinación específica de sustituyentes en posiciones específicas, permitirían inhibir efectivamente la actividad de STING.



La presente divulgación provee además métodos para usar los compuestos divulgados en la presente (por ejemplo, compuestos de la fórmula estructural (I), (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para inhibir la actividad de STING. La presente divulgación provee además métodos para usar los compuestos que se divulgan en la presente (por ejemplo, compuestos de la fórmula estructural (I), (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), sales, estereoisómeros, tautómeros o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para tratar una condición, enfermedad o trastorno en donde una mayor (por ejemplo, excesiva) activación de STING (por ejemplo, señalización de STING) contribuye en la patología y/o los síntomas y/o el progreso de la condición, enfermedad o trastorno (por ejemplo, una enfermedad autoinmunitaria o un cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

Un "antagonista" de STING incluye compuestos que, a nivel proteico, se unen de manera directa o modifican a STING de manera tal que disminuye una actividad de STING, por ejemplo, mediante inhibición, bloqueo o atenuación de las respuestas mediadas por agonistas, una distribución alterada u otra. Los antagonistas de STING incluyen entidades químicas, que interfieren o inhiben la señalización de STING.

En un aspecto, la presente divulgación provee un compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describen en la presente (por ejemplo, la fórmula estructural (I), (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describen en la presente (por ejemplo, la fórmula estructural (I), (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en una mezcla con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente divulgación provee un compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describen en la presente (por ejemplo, la fórmula estructural (I), (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, para su uso como un medicamento.

En otro aspecto, la presente divulgación provee un compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describen en la presente (por ejemplo, la fórmula estructural (I), (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, para usar en el tratamiento de una condición, enfermedad o trastorno que se puede aliviar mediante el antagonismo de STING, por ejemplo, para tratar una condición, enfermedad o trastorno en donde una activación mayor (por ejemplo, excesiva) de STING (por ejemplo, de la señalización de STING) contribuye en la patología y/o los síntomas y/o el progreso de la condición, enfermedad o trastorno (por ejemplo, una enfermedad autoinmunitaria o un cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

En otro aspecto, la presente divulgación provee un método de tratamiento de una condición, enfermedad o trastorno que se puede aliviar mediante un antagonismo de STING, por ejemplo, el tratamiento de una condición, enfermedad o trastorno en donde una activación mayor (por ejemplo, excesiva) de STING (por ejemplo, de la señalización de STING) contribuye en la patología y/o los síntomas y/o el progreso de la condición, enfermedad o trastorno (por ejemplo, una enfermedad autoinmunitaria o un cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), en un sujeto que necesita dicha prevención y/o tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describen en la presente (por ejemplo, la fórmula estructural (I), (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente.

En otro aspecto, la presente divulgación provee el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describen en la presente (por ejemplo, la fórmula estructural (I), (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en la elaboración de un medicamento para tratar una condición, enfermedad o trastorno que se puede aliviar mediante un antagonismo de STING, por ejemplo, para tratar una condición, enfermedad o trastorno en donde una activación mayor (por ejemplo, excesiva) de STING (por ejemplo, de la señalización de STING) contribuye en la patología y/o los síntomas y/o el progreso de la condición, enfermedad o trastorno (por ejemplo, una enfermedad autoinmunitaria o un cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

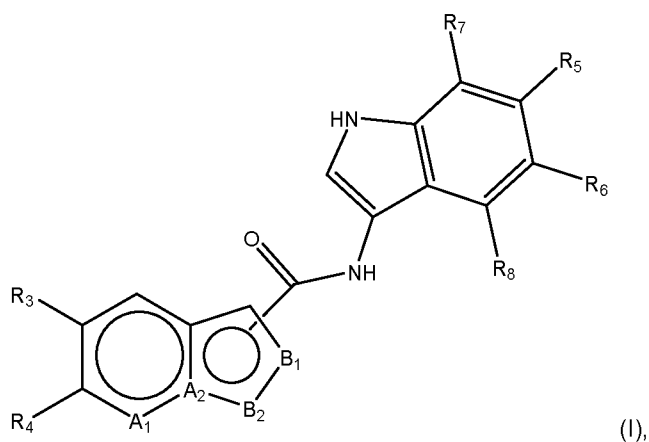
En otro aspecto, la presente divulgación provee un compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describen en la presente (por ejemplo, la fórmula estructural (I), (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), una sal, un estereoisómero, un tautómero farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, como se define en cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, para usar en el tratamiento de una condición, enfermedad o trastorno para el cual está indicado un antagonista de STING.

En otro aspecto, la presente divulgación provee un método para inhibir la actividad de STING en una célula o en un paciente. En algunas formas de realización, dicho método comprende el paso de contactar la célula con un compuesto, o administrar al paciente un compuesto, de la fórmula estructural (I) (por ejemplo, (I-A), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) o (I-C-2)), una sal, un estereoisómero, un tautómero o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada

1. Compuestos

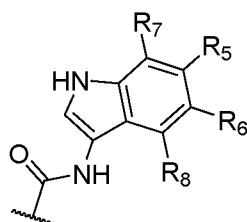
En una primera forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

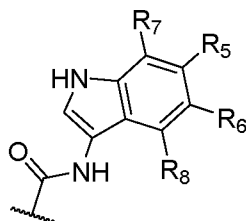
(i) cuando A_2 es C, entonces A_1 es CH o N, B_2 es NR_1 ,

B_1 es N o CH,



está unido al átomo de carbono junto a B_1 ; o

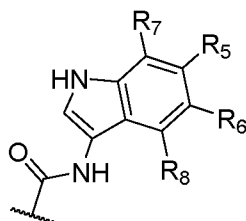
B_1 es C,



está unido a B₁;

5 (ii) cuando A₂ es N, entonces A₁ es CH, B₂ es N,

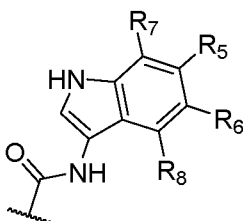
B₁ es CH,



10

está unido al átomo de carbono junto a B₁; o

B₁ es C y está unido a



15

R₁ es H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, -(CH₂)_(0 o 1)-C₃₋₇ cicloalquilo, -(CH₂)_(0 o 1)-C₄₋₇ cicloalqueno o -(CH₂)_(0 o 1)-heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo representado por R₁ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que

20

consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi y NR₁₁R₁₂; R₃ es H, halógeno, CN, OH, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)C₁₋₆ alquilo, NR₁₁R₁₂, -P(=O)R₁₁R₁₂, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₂, -O_(0 o 1)-C₃₋₇ cicloalquilo, -O_(0 o 1)-C₄₋₇ cicloalqueno, -O_(0 o 1)-heterociclilo de 3-7 miembros, -O_(0 o 1)-arilo de 6-10 miembros, -O_(0 o 1)-heteroarilo de 5-8 miembros, -(CH₂)_(0 o 1)-C₃₋₇ cicloalquilo, -(CH₂)_(0 o 1)-C₄₋₇ cicloalqueno, -(CH₂)_(0 o 1)-heterociclilo de 3-7 miembros o

25

-(CH₂)_(0 o 1)-arilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino, arilo o heteroarilo representado por R₃ o en el grupo representado por R₃ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, -NR₁₁R₁₂ y -N(R₁₁)C(O)OR₁₂, en donde el cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo representado por R₃ o en el grupo representado por R₃ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, -C(O)OC₁₋₆ alquilo y NR₁₁R₁₂;

30

R₄, R₅ y R₆ son de manera independiente H, halógeno, CN, OH, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)C₁₋₆ alquilo, NR₁₁R₁₂, -P(=O)R₁₁R₁₂, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₂, -O_(0 o 1)-C₃₋₇ cicloalquilo, -O_(0 o 1)-C₄₋₇ cicloalqueno, -O_(0 o 1)-heterociclilo de 3-7 miembros, -O_(0 o 1)-arilo de 6-10 miembros, -O_(0 o 1)-heteroarilo de 5-8 miembros, -(CH₂)_(0 o 1)-C₃₋₇ cicloalquilo, -(CH₂)_(0 o 1)-C₄₋₇ cicloalqueno, -(CH₂)_(0 o 1)-heterociclilo de 3-7 miembros o -(CH₂)_(0 o 1)-arilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino, alquino, alcoxi, arilo o heteroarilo representado por R₄, R₅ o R₆ o en el grupo representado por R₄, R₅ o R₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, -NR₁₁R₁₂ y -N(R₁₁)C(O)OR₁₂, en donde el cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo representado por R₄, R₅ o R₆ o en el grupo representado por R₄, R₅ o R₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, -C(O)OC₁₋₆ alquilo y NR₁₁R₁₂;

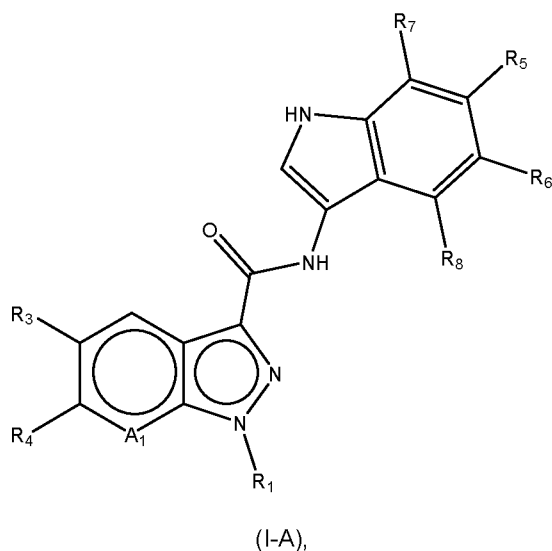
35

40

en donde por lo menos un de R₃, R₄, R₅ y R₆ no es hidrógeno;

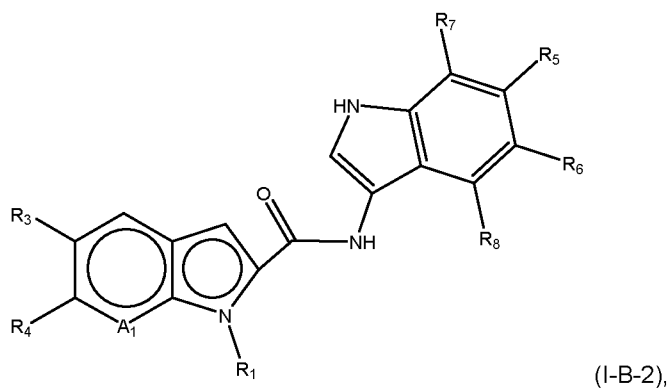
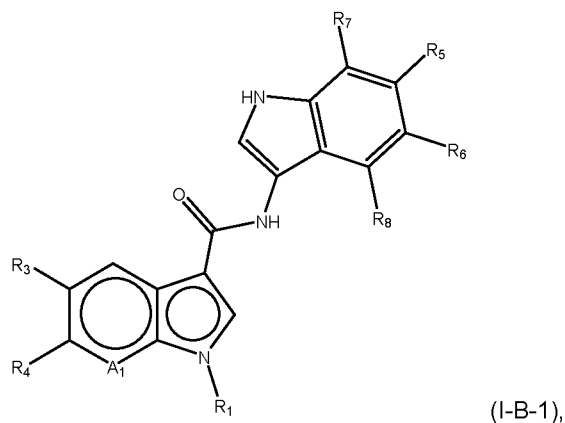
R_7 y R_8 son de manera independiente H, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi o C_{1-6} haloalcoxi; y cada caso de R_{11} y R_{12} es de manera independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo o $-C(O)OC_{1-6}$ alquilo.

En una segunda forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera forma de realización, en donde el compuesto está representado por fórmula estructural (I-A):



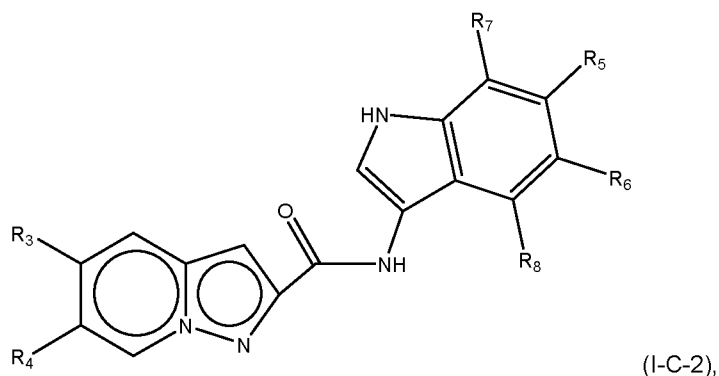
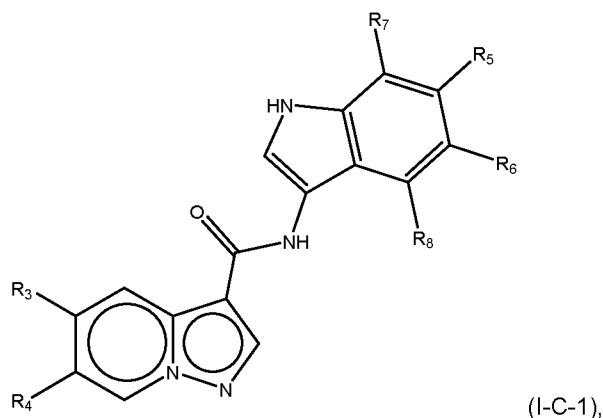
a pharmaceutically acceptable salt, a stereoisomer, or a tautomer thereof, and the definitions of the variables are provided in structural formula (I).

En una tercera forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera forma de realización, en donde el compuesto está representado por la fórmula estructural (I-B-1) o (I-B-2):



a pharmaceutically acceptable salt, a stereoisomer, or a tautomer thereof, and the definitions of the variables are provided in structural formula (I).

En una cuarta forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera forma de realización, en donde el compuesto está representado por fórmula estructural (I-C-1) o (I-C-2):



a pharmaceutically acceptable salt, a stereoisomer, or a tautomer thereof, and the definitions of the variables are provided in structural formula (I).

En una quinta forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda o tercera forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_1 es H, C_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_{(0 \text{ o } 1)}-C_{3-4}$ cicloalquilo o heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo representado por R_1 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH y C_{1-4} alquilo.

En una sexta forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_7 y R_8 es de manera independiente H o halógeno.

En una séptima forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_3 y R_5 es de manera independiente H, halógeno, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo.

En una octava forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_4 es de manera independiente H, halógeno, CN, OH, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}C(O)C_{1-6}$ alquilo, $NR_{11}R_{12}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, C_{3-7} cicloalquilo, $-(CH_2)_{(0 \text{ o } 1)}-$ heterociclilo de 3-7 miembros, $-O_{(0 \text{ o } 1)}-$ heterociclilo de 3-7 miembros, fenilo, $-O_{(0 \text{ o } 1)}-$ heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, fenilo o heteroarilo representado por R_4 o en el grupo representado por R_4 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-NR_{11}R_{12}$ y $-N(R_{11})C(O)OR_{12}$, en donde el cicloalquilo o heterociclilo representado por R_4 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-C(O)OC_{1-6}$ alquilo y $NR_{11}R_{12}$.

En una novena forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_6 es de manera independiente H, halógeno, CN, OH, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}C(O)C_{1-6}$ alquilo, $NR_{11}R_{12}$, $-P(=O)R_{11}R_{12}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, C_{3-7} cicloalquilo, heterociclilo de 3-7 miembros, fenilo, $-O_{(0 \text{ o } 1)}$ -heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, fenilo o heteroarilo representado por R_6 o en el grupo representado por R_6 , está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-NR_{11}R_{12}$ y $-N(R_{11})C(O)OR_{12}$, en donde el cicloalquilo o heterociclilo representado por R_6 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-C(O)OC_{1-6}$ alquilo y $NR_{11}R_{12}$.

En una décima forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, quinta, sexta, séptima, octava o novena forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_1 es H, C_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_{(0 \text{ o } 1)}-C_{3-4}$ cicloalquilo o un heterociclilo de 4-6 miembros que contiene oxígeno. En una forma de realización específica, R_1 es H o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo).

En una decimoprimer forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, quinta, sexta, séptima, octava, novena o décima forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de A_1 es CH.

En una decimosegunda forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima o decimoprimer forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_7 y R_8 es de manera independiente H o F.

En una decimotercera forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimer o decimosegunda forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_3 y R_5 es de manera independiente H, F, Cl o CF_3 .

En una decimocuarta forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimer, decimosegunda o decimotercera forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_4 es de manera independiente H, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo (sustituido opcionalmente con OH o $-NR_{11}R_{12}$), C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi sustituido opcionalmente con C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{2-4} alquínilo, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-(CH_2)_{(0 \text{ o } 1)}$ -heterociclilo de 5-6 miembros, $-O_{(0 \text{ o } 1)}$ -heterociclilo de 5-6 miembros, -O-heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo en el grupo representado por R_4 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi, en donde el heterociclilo representado por R_4 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $-C(O)OC_{1-4}$ alquilo y $NR_{11}R_{12}$.

En una decimoquinta forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimer, decimosegunda, decimotercera o decimocuarta forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_6 es de manera independiente H, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo (sustituido opcionalmente con $-NR_{11}R_{12}$), C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-P(=O)R_{11}R_{12}$, $-S(O)_2R_{11}$, heterociclilo de 5-6 miembros, en donde el heterociclilo representado por R_6 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $-C(O)OC_{1-4}$ alquilo y $NR_{11}R_{12}$.

En una decimosexta forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimer, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta o decimoquinta forma de realización, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_4 es de manera independiente H, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo (sustituido opcionalmente con $-NR_{11}R_{12}$), C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{2-4} alquínilo, $-C(O)NR_{11}R_{12}$ o un heterociclilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno. En una forma de realización específica, R_4 es alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con $-NR_{11}R_{12}$, en donde R_{11} es H o alquilo C_{1-2} y R_{12} es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} .

En una decimoséptima forma de realización, la presente divulgación provee un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimer, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta forma de realización, una sal, un estereoisómero o un

tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R_6 es de manera independiente H, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo o $-C(O)OC_{1-4}$ alquilo. En una forma de realización específica, R_6 es H, F o CN.

En una forma de realización, el compuesto, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre los compuestos que se divulgan en los ejemplos y en la Tabla 1.

2. Definiciones

El término "halógeno", tal como se usa en la presente, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" usado solo o como parte de una unidad más grande, tal como "alcoxi" o "haloalquilo" y semejantes, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado alifático de fórmula $-C_nH_{(2n+1)}$. A menos que se especifique de otra manera, un grupo alquilo tiene típicamente 1-4 átomos de carbono, es decir (C_1-C_4) alquilo. Tal como se usa en la presente, un grupo " (C_1-C_4) alquilo" se refiere a un radical que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo y semejantes.

El término "alquilenilo" tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de fórmula $-C_nH_{2n-}$. Los ejemplos no taxativos incluyen etileno y propileno.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más enlaces simples carbono/carbono está reemplazado por un enlace doble.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más enlaces simples carbono/carbono está reemplazado por un enlace triple.

El término "alcoxi" se refiere a un radical alquilo unido por medio de un átomo de oxígeno conector, representado por $-O$ -alquilo. Por ejemplo, " (C_1-C_4) alcoxi" incluye metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" se refieren a alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

Los términos "hidroxialquilo" y "hidroxialcoxi" se refieren a alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos no aromáticos cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen entre 3 y 12 carbonos del anillo, preferiblemente, entre 3 y 7 carbonos del anillo. Cualquier átomo del anillo sustituible puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, en un sentido no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un cicloalquilo puede incluir múltiples anillos fusionados y/o con puentes. Los ejemplos no taxativos de un cicloalquilo fusionado/con puentes incluyen: biciclo[1.1.0]butano, biciclo[2.1.0]pentano, biciclo[1.1.0]pentano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[3.2.0]heptano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[4.2.0]octano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.2]octano y semejantes. Un cicloalquilo también incluye anillos espirocíclicos (por ejemplo, un biciclo espirocíclico en donde hay dos anillos unidos por medio de tan solo un átomo). Los ejemplos no taxativos de cicloalquilos espirocíclicos incluyen espiro[2.2]pentano, espiro[2.5]octano, espiro[3.5]nonano, espiro[3.5]nonano, espiro[3.5]nonano, espiro[4.4]nonano, espiro[2.6]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[3.6]decano, espiro[5.5]undecano y semejantes.

El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos parcialmente insaturados que tienen entre 3 y 12 carbonos del anillo, preferiblemente entre 4 y 7 carbonos del anillo, en donde el grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, en un sentido no taxativo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los grupos cicloalquenilo pueden presentar cualquier grado de saturación siempre que ninguno de los anillos en el sistema de anillos sea aromático; y el grupo cicloalquenilo no está completamente saturado en general. Un cicloalquenilo puede incluir múltiples anillos fusionados y/o con puentes y/o espirocíclicos.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromático de 3 a 12 miembros que tienen átomos de carbono del anillo y entre 1 y 4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona de manera independiente entre nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado (por ejemplo, NO), oxígeno y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona ("heterociclilo de 3-12 miembros"). En algunas formas de realización, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos de 3-7 miembros no aromático que tiene átomos de carbono del anillo y 1-4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 3-7 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser ya sea monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o policíclico (por ejemplo, un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") o un sistema tricíclico ("heterociclilo tricíclico"); los

sistemas de anillos policíclicos incluyen sistemas de anillos fusionados, con puentes o espiro). Los ejemplos de grupos heterocíclico monocíclicos incluyen azetidino, oxetano, tetano, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, tetrahidropiridinilo y semejantes. Los sistemas de anillos heterocíclico policíclicos pueden incluir heteroátomos en uno o más anillos en el sistema de anillos policíclico. Los sustituyentes pueden estar presentes en uno o más anillos del sistema de anillos policíclico.

En general, el cicloalquilo o el heterocíclico pueden estar no sustituidos o pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes según lo permita la valencia, en donde los sustituyentes se pueden seleccionar de manera independiente entre numerosos grupos tales como oxo, -CN, halógeno, alquilo y alcoxilo, opcionalmente, la sustitución de alquilo puede estar adicionalmente sustituida.

El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico todo carbono de 6 a 10 miembros o un grupo fusionado policíclico (un sistema de anillos "fusionado" significa que cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo en el sistema), y tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Ejemplos representativos de arilo son fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico en donde por lo menos uno de los átomos de carbono del anillo ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de manera independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, el heteroarilo se basa en un C₅₋₁₀ arilo, donde uno o más de sus átomos de carbono del anillo está reemplazado por el heteroátomo. El grupo heteroarilo se puede unir a través de un átomo de carbono del anillo o, cuando la valencia lo permita, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. En general, el heteroarilo no está sustituido, o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes según lo permita la valencia, donde los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre halógeno, OH, alquilo, alcoxilo y amino (por ejemplo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂), opcionalmente, el alquilo puede estar adicionalmente sustituido.

Sales farmacéuticamente aceptables

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal farmacéutica que, dentro del juicio médico reconocido, es adecuada para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad, irritación y respuesta alérgica inapropiadas, y que satisfagan una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, S. M. Berge, y col., describen sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66: 1-19.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas precedentemente sales de adición ácida y básica.

Las divulgaciones de la presente incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en la presente. Los compuestos que tienen grupos básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con uno o más ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos que se describen en la presente incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como los ácidos acético, bencensulfónico, benzoico, etansulfónico, metansulfónico y succínico). Los compuestos de la presente divulgación con grupos ácidos, tal como ácidos carboxílicos, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tal como sales de sodio y potasio), sales de metales alcalino-térreos (tal como sales de magnesio y calcio).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente se pueden preparar mediante uno o más de tres métodos:

- (i) mediante reacción del compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente con el ácido o la base deseada;
- (ii) mediante eliminación de un grupo protector de un ácido o base lábil de un precursor adecuado del compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente o mediante apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o
- (iii) mediante conversión de una sal del compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente en otra mediante reacción con un ácido o una base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuado.

Típicamente, las tres reacciones se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar fuera de la solución y se puede recolectar mediante filtración o se puede recuperar por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar entre completamente ionizado y casi no ionizado.

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas.

Solvatos e hidratos

- 5 El término "solvato" se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

El término "hidrato" se emplea cuando dicho solvente es agua.

- 10 Un sistema de clasificación aceptado actualmente para los hidratos orgánicos es aquel que define hidratos coordinados de sitio aislado, de canal o de iones de metales - véase *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitios aislados son aquellos en los cuales las moléculas de agua quedan aisladas del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intervinientes. En los hidratos de canales, las moléculas de agua se encuentran en canales de red donde están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones de metales, las moléculas de agua están unidas al ion de metal.

- 20 Cuando el solvente o el agua están estrechamente unidos, el complejo puede presentar una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o agua están débilmente unidos, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente puede depender de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, la falta de estequiometría será la norma.

Estereoisómeros y otras variaciones

- 25 Los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente pueden presentar uno o más tipos de isomería (por ejemplo, una isomería óptica, geométrica o tautomérica). Dicha variación es implícita de los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente definidos con referencia a sus características estructurales y por ello se encuentran dentro del alcance de la presente divulgación.

- 30 Los compuestos que tienen uno o más centros quirales pueden existir como varias formas estereoisoméricas, es decir, cada centro quiral puede presentar una configuración *R* o *S*, o puede ser una mezcla de ambas. Los estereoisómeros son compuestos que solamente difieren en su ordenamiento espacial. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas y enantioméricas de un compuesto. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros son estereoisómeros que tienen dos o más centros quirales que no son idénticos y no son imágenes especulares entre sí.

- 40 Cuando un compuesto es designado por su nombre químico (por ejemplo, cuando la configuración está la configuración está indicada por enlaces en forma de "cuña" indicada en el nombre químico por "*R*" o "*S*") o su estructura (por ejemplo,) que indica un solo enantiómero, a menos que se indique de otra manera, el compuesto es por lo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% ópticamente puro (también denominado "enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso en la mezcla del enantiómero nombrado o representado dividido por el peso total en la mezcla de ambos enantiómeros.

- 45 Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o representa mediante una estructura, y dicha estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), se comprenderá que abarca uno de los estereoisómeros incluidos, o cualquier mezcla de los estereoisómeros incluidos. Se comprenderá además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o representados es de por lo menos un 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso. En este caso, la pureza estereoisomérica se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros comprendidos por el nombre o la estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

Cuando dos estereoisómeros se representan por sus nombres o estructuras químicas, y los nombres o estructuras químicas están conectados por un "y", se considera una mezcla de los dos estereoisómeros.

- 55 Cuando dos estereoisómeros se representan por sus nombres o estructuras químicas, y los nombres o estructuras están conectados por un "o", se considera uno o el otro de los dos estereoisómeros, pero no ambos.

- 60 Cuando un compuesto divulgado que tiene un centro quiral está representado por una estructura sin mostrar la configuración en dicho centro quiral, se considera que la estructura abarca el compuesto con la configuración *S* en dicho centro quiral, el compuesto con la configuración *R* en dicho centro quiral, o el compuesto con una mezcla de la configuración *R* y *S* en dicho centro quiral. Cuando un compuesto divulgado que tiene un centro quiral está representado por su nombre químico sin indicar una configuración en dicho centro quiral con "*S*" o "*R*", se considera que el nombre abarca el compuesto con la configuración *S* en dicho centro quiral, el compuesto con la configuración *R* en dicho centro quiral o el compuesto con una mezcla de la configuración *R* y *S* en dicho centro quiral.

Una mezcla racémica significa un 50% de un enantiómero y un 50% de su correspondiente enantiómero. Cuando se

nombrado o representa un compuesto con un centro quiral sin indicar la estereoquímica del centro quiral, se comprenderá que dicho nombre o estructura abarca ambas formas enantioméricas posibles (por ejemplo, ambas formas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas o racémicas) del compuesto. Cuando se nombra o representa un compuesto con dos o más centros quirales sin indicar la estereoquímica de los centros

5 quirales, se comprenderá que dicho nombre o estructura abarca todas las formas diastereoméricas posibles (por ejemplo, mezclas diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y equimolares de uno o más diastereómeros (por ejemplo, mezclas racémicas) del compuesto.

10 El término "isómero geométrico" se refiere a los compuestos que tienen por lo menos un enlace doble, en donde dichos uno o más enlaces dobles pueden existir en las formas *cis* (también denominada *syn* o *entgegen* (*E*)) o *trans* (también denominada *anti* o *zusammen* (*Z*)) así como mezclas de las mismas.

15 Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles por medio de una barrera de energía baja, puede tener lugar una isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protones en los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en los compuestos que contienen una unidad aromática. De allí que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomería.

20 Cuando un isómero geométrico es representado por nombre o estructura, se comprenderá que el isómero nombrado o representado existe en un mayor grado que otro isómero, es decir, que la pureza isomérica geométrica del isómero geométrico nombrado o representado es mayor que un 50%, tal como por lo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% puro en peso. La pureza isomérica geométrica se determina dividiendo el peso del isómero geométrico nombrado o representado en la mezcla por el peso total de todos los isómeros geométricos en la mezcla.

25 Cuando un compuesto divulgado se nombra o representa por su estructura sin indicar la estereoquímica, se comprenderá que el nombre o la estructura abarca uno o más de los posibles estereoisómeros, o isómeros geométricos, o una mezcla de los estereoisómeros o isómeros geométricos incluidos.

30 Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de los enantiómeros/diastereómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro apropiado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, una cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso donde el compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente contiene una unidad ácida o básica, una base o un ácido, tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros se pueden convertir en los correspondientes enantiómeros puros mediante medios bien conocidos por un experto. Los compuestos quirales de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en una forma enriquecida enantioméricamente usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene entre 0 y 50% en volumen de isopropanol, típicamente entre 2% y 20%, y entre 0 y 5% en volumen de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato permite obtener la mezcla enriquecida. Se puede emplear una cromatografía quiral usando fluidos sub y supercríticos. Los métodos de cromatografía quiral que son de utilidad en algunas formas de realización de la presente divulgación son conocidos en la materia (véase, por ejemplo, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, RU; *Chromatographic Science Series* (1998), 75 (*Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns*), páginas 223-249, y las referencias citadas en dicha publicación). Las columnas se pueden obtener de Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pa., EEUU, una subsidiaria de Daicel® Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón.

55 Cabe enfatizar que los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente se han dibujado en la presente en una sola forma tautomérica, pero todas las posibles formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente divulgación.

3. Administración y dosificación

60 Típicamente, un compuesto de la presente divulgación se administra en una cantidad eficaz para tratar una condición descrita en la presente. Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar como el compuesto *per se* o, como alternativa, como una sal farmacéuticamente aceptable. A los efectos de la administración y dosificación, el compuesto *per se* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo simplemente se denominarán compuestos de la presente divulgación.

65 Los compuestos de la presente divulgación se administran por cualquier ruta adecuada en la forma de una composición farmacéutica adaptada para dicha ruta, y a una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los

compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por vía oral, rectal, vaginal, parenteral o tópica.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede comprender deglución, de modo que el compuesto ingresa en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear una administración bucal o sublingual por la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente divulgación también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en músculos o en un órgano interno. Los medios adecuados para una administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para una administración parenteral incluyen inyectores con agujas (inclusive microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente divulgación también se pueden administrar por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra forma de realización, los compuestos de la presente divulgación también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación. En otra forma de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por vía rectal o vaginal. En otra forma de realización, los compuestos de la presente divulgación también se pueden administrar directamente en el ojo o el oído.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente divulgación y/o para las composiciones que contienen dichos compuestos se basa en una variedad de factores, que incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la severidad de la condición; la ruta de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por consiguiente, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. En una forma de realización, la dosis diaria total de un compuesto de la presente divulgación típicamente comprende entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg (es decir, mg del compuesto de la presente divulgación por kg de peso corporal) para el tratamiento de las condiciones indicadas que se describen en la presente. En otra forma de realización, la dosis diaria total del compuesto de la presente divulgación comprende entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg, y en otra forma de realización, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 10 mg/kg, y en aún otra forma de realización, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3. No es poco común que la administración de los compuestos de la presente divulgación se repita una pluralidad de veces por día (típicamente no más de 4 veces). Típicamente, se pueden usar múltiples dosis por día para incrementar la dosis diaria total, si así se deseara.

Para una administración oral, las composiciones se pueden proveer en la forma de comprimidos que contienen 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 30,0 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos de ingrediente activo para un ajuste de la dosificación según los síntomas del paciente. Un medicamento contiene típicamente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 500 mg de ingrediente activo o, en otra forma de realización, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Con la vía intravenosa, las dosis pueden variar en un rango entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg/hora con una infusión a velocidad constante.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente divulgación incluyen mamíferos, inclusive mamíferos no humanos tales como primates, roedores (ratones, ratas, hámsteres, conejos, etc). En una forma de realización, los humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y se pueden encontrar en cualquier etapa de desarrollo.

4. Composiciones farmacéuticas

En otra forma de realización, la presente divulgación comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la presente divulgación presentada junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. También puede haber otras sustancias farmacológicamente activas.

Tal como se usa en la presente, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los solventes, los medios de dispersión, los recubrimientos, los agentes antibacterianos y antifúngicos, los agentes isotónicos y los agentes que demoran de absorción, y semejantes, que sean fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más entre agua, salina, salina amortiguada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y semejantes, así como combinaciones de los mismos, y pueden incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes, tal como manitol, o sorbitol en la composición. Las sustancias farmacéuticamente aceptables, comprenden agentes humectantes o cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o soluciones amortiguadoras, que mejoran la vida útil o eficacia del anticuerpo o porción de anticuerpo.

Las composiciones de la presente divulgación pueden tomar diversas formas. Éstas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables y para infusión), dispersiones o suspensiones, tabletas, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma depende

del modo de administración y la aplicación terapéutica pretendidas.

Las composiciones típicas toman la forma de soluciones inyectables o para infusión, tales como composiciones similares a las que se usan para la inmunización pasiva de seres humanos con anticuerpos en general. Un modo de administración es el parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En otra forma de realización, el anticuerpo se administra por infusión o inyección intravenosa. En aún otra forma de realización, el anticuerpo se administra por inyección intramuscular o subcutánea.

La administración oral de una forma de dosis sólida se puede presentar, por ejemplo, como unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de por lo menos un compuesto de la presente divulgación. En otra forma de realización, la administración oral puede ser en la forma de polvos o gránulos. En otra forma de realización, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente se combinan comúnmente con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores del pH o se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

En otra forma de realización, la administración oral puede comprender una forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquidas para una administración por vía oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen los diluyentes inertes utilizados comúnmente en la materia (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, suspensión, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

En otra forma de realización, la presente divulgación comprende una forma de dosis parenteral.

Una "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, una vía intraperitoneal, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusiones. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables) se pueden formular como es sabido en la materia usando los agentes de dispersión, humectantes y/o de suspensión adecuados.

En otra forma de realización, la presente divulgación comprende una forma de dosis tópica.

Una "administración tópica" incluye, por ejemplo, una administración transdérmica, tal como por medio de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, una administración intraocular o una administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para una administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles, aerosoles, ungüentos y cremas tópicas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de la presente divulgación se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo usando un parche ya sea a partir del reservorio y tipo de membrana porosa o a partir de una variedad de matrices sólidos. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos espolvoreables, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar mejoradores de la penetración - véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, *J. Pharm. Sci.*, 88: 955-958, 1999.

Las formulaciones adecuadas para una administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas oftálmicas en donde el compuesto de la presente divulgación se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para una administración ocular u ótica se puede encontrar en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en salina estéril isotónica, de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para una administración ocular y ótica incluyen ungüentos, implantes biodegradables (es decir, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (es decir, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como una forma entrecruzada de ácido poliacrílico, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacáridos, por ejemplo, goma gelan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Para una administración intranasal o una administración por inhalación, los compuestos de la presente divulgación se administran convenientemente en la forma de una solución o suspensión a partir de un recipiente de atomizador con bomba que es estrujado o bombeado por el paciente o como una presentación de spray de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado. Las formulaciones adecuadas para una administración intranasal típicamente se administran en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un spray de aerosol

desde un recipiente presurizado, una bomba, aerosol, atomizador (preferiblemente un atomizador usando electrodinámica para producir una niebla fina) o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

5 En otra forma de realización, la presente divulgación comprende una forma de dosis rectal. Dicha forma de dosis rectal se puede encontrar en la forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden emplear varias alternativas según fuera apropiado.

10 También se pueden usar otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en el arte farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como procedimientos de formulación y administración eficaces.

15 Las consideraciones precedentes con respecto a los procedimientos efectivos de formulaciones y administración son bien conocidas en la materia y se describen en los libros de texto estándar. La formulación de fármacos se describe, por ejemplo, en Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman y col., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe y col., Eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

20 5. Método de tratamiento

En el citosol hay varios patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a daños (DAMP) que pueden ser reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones intracelulares (PRR), tal como la GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS), que reconoce ácidos nucleicos citosólicos, inclusive ADNhd. El reconocimiento del ADNhd por cGAS activa la enzima, lo cual conduce a la generación de GMP-AMP cíclico (cGAMP). El cGAMP es reconocido luego por STING, generando IFN tipo 1 y generación mediada por NF-κB de moléculas y citoquinas proinflamatorias.

30 Por lo tanto, el reconocimiento mediado por cGAS-STING del ADNhd citosólico cumple un rol crucial en la inmunidad innata contra patógenos citosólicos, PAMP y DAMP. En particular, la vía de señalización cGAS-STING evolucionó para reconocer el ADN citosólico, que puede ser ya sea de los virus a ADN intracelulares que infectan el huésped, o bien ADN del huésped (que incluye ADNmt o ADN nuclear que pasó al citosol) y CDN de bacterias que actúan como DAMP.

35 Por otro lado, la sobreactivación de este sistema puede conducir al desarrollo de autoinflamación y enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, una mayor señalización de cGAS-STING promueve una pancreatitis aguda en tanto su bloqueo mediante noqueo de cGAS o STING disminuye la incidencia de pancreatitis (Zhao y col., *STING signaling promotes inflammation in experimental acute pancreatitis*; *Gastroenterology* 154: 1822-1835, e2, 2018). La activación de la señalización cGAS-STING también cumple un rol muy importante en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, inclusive SLE. La activación crónica de la vía causa autoinflamación o autoinmunidad (Yang y col., *Proc Natl Acad Sci USA*; 114: E4612-E4620, 2017; Chen y col., *Natl Sci Rev.* 5: 308-310, 2018; Dou y col., *Nature* 550: 402-406, 2017; Gluck y col., *Nat Cell Biol.*, 19: 1061-1070, 2017). Además, la vía cGAS-STING también activa la liberación del inflammasoma NLRP3 y de citoquinas proinflamatorias (IL-1β y IL-18) mediante inducción de la muerte celular liposómica y eflujo de K⁺. Por lo tanto, un direccionamiento específico a la señalización cGAS-STING es de gran valor para abordar las enfermedades autoinmunes, que incluye IBD, debido al compromiso de la muerte celular liposómica y de inflammasomas NLRP3 en la patogénesis. Por ejemplo, la supresión de STING anula por completo la enterocolitis y causa una inflamación intestinal menos severa en ratones cGAS^{-/-}.

50 Por ende, la señalización cGAS-STING cumple un rol crucial en la patogénesis de la inflamación y las enfermedades autoinmunes, y por lo tanto un aspecto de la invención provee un método para tratar una enfermedad o condición asociada con una actividad/activación/expresión anormal de STING, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica con el mismo a un sujeto que necesita tratamiento.

55 En algunas formas de realización, se proveen métodos para tratar a un sujeto que padece una condición, enfermedad o trastorno en la cual una actividad aumentada (por ejemplo, excesiva) de STING (por ejemplo, de la señalización de STING) contribuye en la patología y/o los síntomas y/o el progreso de dicha condición, enfermedad o trastorno (por ejemplo, trastornos inflamatorios o autoinmunes). En determinadas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno está asociada con o caracterizada por activación de la vía del interferón Tipo I o una interferonopatía tipo I.

60 Los interferones Tipo I, que están involucrados predominantemente en las respuestas inmunes contra infecciones virales, incluyen interferón alfa (IFN-α), interferón beta (IFN-β), IFN-kappa, IFN-epsilon e IFN-omega.

65 En algunas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno comprende condiciones asociadas con

STING, por ejemplo, interferonopatías tipo I (por ejemplo, una vasculopatía asociada con STING con inicio en la infancia (SAVI)), el síndrome de Aicardi-Goutieres (AGS), lupus eritematoso de sabañones (CHLE), formas genéticas de lupus, y trastornos asociados con una inflamación, tales como lupus sistémica eritematosa y artritis reumatoide. En determinadas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, una enfermedad autoinflamatoria desencadenada por el ADN citosólico). Los ejemplos no taxativos de enfermedades autoinmunitarias incluyen artritis reumatoide, lupus sistémica eritematosa, esclerosis múltiple, enfermedades de intestino inflamatorio (IBD) que comprende enfermedad de Crohn (CD) y colitis ulcerosa (UC), artritis idiopática juvenil (JIA), psoriasis, artritis psoriática, que son condiciones inflamatorias crónicas con susceptibilidad poligénica. En determinadas formas de realización, la condición es una enfermedad de intestino inflamatorio (IBD). En determinadas formas de realización, la condición es la enfermedad de Crohn, colitis autoinmune, colitis autoinmune iatrogénica, colitis ulcerosa, colitis inducida por uno o más agentes quimioterapéuticos, colitis inducida por un tratamiento con una terapia celular adoptiva, colitis asociada a una o más enfermedades autoinmunes (tal como enfermedad de injerto versus huésped, por ejemplo, una enfermedad de injerto versus huésped aguda y enfermedad de injerto versus huésped crónica), enteritis por radiación, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis microscópica y enteritis por radiación. En algunas de estas formas de realización, la condición es una enfermedad autoinmune (tal como una enfermedad de injerto versus huésped, por ejemplo, enfermedad de injerto versus huésped aguda y enfermedad de injerto versus huésped crónica), enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, lupus, esclerodermia, psoriasis, linfoma cutáneo de células T, uveítis y mucositis (por ejemplo, mucositis oral, mucositis esofágica o mucositis intestinal).

Por ejemplo, TREX1 es una proteína de 314 aa codificada por un solo exón en el cromosoma humano 3p21. Es una exonucleasa que digiere el ADN citosólico para prevenir la generación de una respuesta inmunitaria patógena. La pérdida de TREX1 causa AGS, SLE, lupus de sabañones familiar (un subtipo cutáneo de SLE) y vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral (RVCL) en humanos. Las mutaciones de TREX1 representan la causa más común de SLE monogénica identificada hasta la fecha. El fármaco antimalaria, hidrocloroquina, o el compuesto más potente X6 administrado a ratones *Trex1*^{-/-} previene el desarrollo de miocarditis autoinmune experimental al inhibir la producción de cGAMP y la activación de ISG en tejidos del bazo y del corazón, así como *in vitro* en monocitos de sangre periférica aislado de pacientes con SLE. Este dato demuestra que la inhibición de la vía cGAMP-STING permite tratar enfermedades autoinflamatorias o autoinmunitarias, tal como SLE (véase An y col., *Inhibition of cyclic GMP-AMP synthase using a novel antimalarial drug derivative in Trex1-deficient mice*, *Arthritis Rheumatol.*, 2018; 70: 1807-1819), así como numerosas interferonopatías tipo I monogénicas, inclusive AGS, una vasculopatía asociada con STING de la infancia (SAVI) y deficiencia de la actividad de la DNasa II.

De hecho, Eli Lilly and Company comenzó recientemente un ensayo clínico de fase II/III para evaluar la eficacia y seguridad de baricitinib (LY3009104) en pacientes japoneses adultos y pediátricos con el síndrome de Nakajo-Nishimura/dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (NNS/CANDLE), SAVI y AGS. Véase ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04517253. El baricitinib es un inhibidor reversible de la Janus quinasa (JAK) 1. La vía JAK/STAT es la vía de señalización principal de citoquinas y receptores de factores de crecimiento, inclusive el receptor IFN α/β (IFNAR) y el receptor IFN γ (IFNGR). Los inhibidores de molécula pequeña de JAK, tal como baricitinib, reducen la fosforilación de STAT-1 (pSTAT1) inducida por IFN Tipo I y Tipo II en pacientes con CANDLE y SAVI *in vitro*, lo cual sugiere su utilidad para reducir la señalización de IFN y las manifestaciones de enfermedad en pacientes con CANDLE y SAVI. Véase también ClinicalTrials.gov Identificador NCT01724580 (Eli Lilly) – protocolo de uso compasivo para el tratamiento de síndromes autoinflamatorios con baricitinib.

Por consiguiente, los inhibidores directos de STING, tales como los compuestos que se describen en la presente, redujeron de manera similar la señalización de IFN Tipo 1, y se pueden usar para tratar enfermedades tales como CANDLE, SAVI y AGS.

Otro ejemplo del uso de un inhibidor de STING para tratar una enfermedad autoinflamatoria o autoinmunitaria es un ciclo péptido vegetal natural denominado astina C (de *Aster tataricus*), que se une competitivamente al mismo bolsillo de STING en la cual se encuentran los CDN (cGAMP). La astina C inhibe la señalización cGAS-STING y la respuesta inmunitaria proinflamatoria asociada tanto *in vitro* en M ϕ s derivado de médula ósea *Trex1*^{-/-}, como *in vivo* en ratones *Trex1*^{-/-} con una enfermedad autoinmunitaria. Véase Li y col., *The cyclopeptide astin C specifically inhibits the innate immune CDN sensor STING*, *Cell Rep.*, 25: 3405-3421, e7, 2018.

En algunas formas de realización, la modulación del sistema inmunitario por STING provee el tratamiento de enfermedades, inclusive de enfermedades causadas por agentes foráneos. Los ejemplos de infecciones por agentes foráneos que se pueden tratar y/o prevenir mediante el método de la presente divulgación incluyen una infección por una bacteria (por ejemplo, una bacteria Gram-positiva o Gram-negativa), una infección por hongos, una infección por parásitos y una infección por virus. En una forma de realización de la presente divulgación, la infección es una infección bacteriana (por ejemplo, una infección por *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* o *enterococcus* resistente a vancomicina) o sepsis. En otra forma de realización, la infección es una infección fúngica (por ejemplo, una infección por moho, levaduras u hongos superiores). En aún otra forma de realización, la infección es una infección por parásitos (por ejemplo, una infección por un parásito unicelular o multicelular, que incluye *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium parvum*,

Ciclospora cayetanensis y *Toxoplasma gondii*).

En aún otra forma de realización, la infección es una infección viral (por ejemplo, una infección un virus asociado con SIDA, gripe aviar, varicela, herpes labial, resfriado común, gastroenteritis, fiebre glandular, influenza, sarampión, paperas, faringitis, neumonía, rubeola, SARS (incluido SARS-CoV-2, patógeno que causa COVID-19) y una infección del tracto respiratorio inferior o superior (por ejemplo, el virus respiratorio sincicial)).

Está en curso un ensayo clínico actual (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04361786) para estudiar la vasculopatía trombotica cutánea acral y una infección de COVID-19. Habitualmente está involucrada la vía de interferón en la defensa antiviral. Por lo tanto, COVID-19 podría causar una activación excesiva de esta vía, y conducir a un compromiso similar de la piel como en las interferonopatías tipo I. De hecho, puede surgir un espectro de lesiones de la piel durante una infección por el virus del COVID-19. Incluye urticaria no específica, lesiones aftoides, pero también acrosíndromes, en particular que sugieren sabañones. Los hallazgos patológicos mostraron una vasculitis linfocítica trombotica. Los sabañones a menudo se asocian con el fenómeno de Raynaud o una acrocianosis. Las características dermatológicas pueden presentar similitudes fisiopatológicas con las alteraciones vasculares inflamatorias y respiratorias, lo que exacerba la gravedad esta enfermedad, o incluso de otros órganos. De hecho, las condiciones genéticas tales como sabañones del lupus familiar, vinculadas a una mutación del gen TREX1, y SAVI (vasculopatía asociada con Sting con inicio en la infancia) tienen presentaciones clínicas similares. En particular, SAVI está asociada con daño de piel y pulmones acral, y con autoanticuerpos. Recientemente se han identificado como interferonopatías tipo I. Además, la hiperactivación de la vía del interferón tipo I conduce a la modulación de la respuesta inmunológica adaptativa. La producción de autoanticuerpos, en particular de anticuerpos antifosfolípidos, tiene propiedades tromboticas. Por consiguiente, los compuestos de la invención permiten tratar varias infecciones virales, en particular aquellas que desencadenan una respuesta de IFN, por ejemplo, COVID-19.

En algunas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno es hepatitis B (véase, por ejemplo, WO 2015/061294).

En algunas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno se selecciona entre enfermedades cardiovasculares (inclusive, por ejemplo, infarto de miocardio).

En algunas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno es degeneración macular relacionada con la edad.

En algunas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno es mucositis, también conocida como estomatitis, que puede aparecer como resultado de una quimioterapia o una radioterapia, ya sea sola o en combinación, así como el daño causado por la exposición a radiación fuera del contexto de una terapia por radiación.

En algunas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno es uveítis, que es una inflamación de la úvea (por ejemplo, uveítis anterior, por ejemplo, iridociclitis o iritis; uveítis intermedia (también conocida como pars planitis); uveítis posterior; o coriorretinitis, por ejemplo, pan-uveítis).

En algunas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en un cáncer, un trastorno neurológico, una enfermedad autoinmunitaria, hepatitis B, uveítis, una enfermedad cardiovascular, degeneración macular relacionada con la edad y mucositis.

En algunas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno es cáncer. Los ejemplos no taxativos de cáncer incluyen melanoma, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o formas malignas linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer de riñón o renal, cáncer de pulmón de células claras, inclusive cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer epitelial de células escamosas), cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de próstata, neoplasias prostáticas, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluido cáncer gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, retinoblastoma, astrocitoma, tecomas, arenoblastomas, hepatoma, neoplasias malignas hematológicas, incluido linfoma no Hodgkin (NHL), mieloma múltiple, trastornos de mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena crónica y neoplasias malignas hematológicas agudas, carcinoma de endometrio o uterino, endometriosis, sarcoma del estroma endometrial, fibrosarcomas, coriocarcinoma, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de vulva, carcinoma de tiroides, carcinomas de esófago carcinoma hepática, carcinoma anal, carcinoma de pene, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de laringe, sarcoma de Kaposi, sarcoma de mastocitos, sarcoma de ovario, sarcoma uterino, melanoma, mesotelioma maligno, carcinomas de piel, Schwannoma, oligodendroglioma, neuroblastomas, tumor neuroectodérmico, rabdomiosarcoma, sarcoma osteogénico, leiomiomas, sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico periférico primitivo, carcinomas del tracto urinario, carcinomas de tiroides, tumor de Wilm, así como proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (como el asociado con tumores cerebrales) y síndrome de Meigs. En algunos casos, el cáncer es melanoma.

En algunas formas de realización, la condición, enfermedad o trastorno es un trastorno neurológico, que incluye trastornos que involucran el sistema nervioso central (cerebro, tallo cerebral y cerebelo), el sistema nervioso periférico (inclusive los nervios craneales) y el sistema nervioso autónomo (partes de los cuales se ubican en el sistema nervioso central y periférico). Los ejemplos no taxativos de cáncer incluyen afasia epileptiforme adquirida; encefalomiелitis diseminada aguda; adrenoleucodistrofia; degeneración macular relacionada con la edad; agenesia del cuerpo calloso; agnosia; síndrome de Aicardi; enfermedad de Alexander; enfermedad de Alpers; hemiplejia alternante; enfermedad de Alzheimer; demencia vascular; esclerosis lateral amiotrófica; anencefalia; síndrome de Angelman; angiomas; anoxia; afasia; apraxia; quistes aracnoideos; aracnoiditis; malformación de Anronl-Chiari; malformación arteriovenosa; síndrome de Asperger; ataxia telangiectasia; trastorno de hiperactividad con déficit atencional; autismo; disfunción autonómica; dolor de espalda; enfermedad de Batten; enfermedad de Behcet; parálisis de Bell; blefaroespasmo esencial benigno; focal benigno; amiotrofia; hipertensión intracraneal benigna; enfermedad de Binswanger; blefaroespasmo; síndrome de Bloch Sulzberger; lesión del plexo braquial; abscesos de cerebro; daño cerebral; tumores cerebrales (inclusive glioblastoma multiforme); tumor espinal; síndrome de Brown-Sequard; enfermedad de Canavuna; síndrome de túnel carpiano; causalgia; síndrome de dolor central; mielínolisis pontina central; trastorno cefálico; aneurisma cerebral; arteriosclerosis cerebral; atrofia cerebral; gigantismo cerebral; parálisis cerebral; enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; neuropatía y dolor neuropático inducidos por quimioterapia; malformación de Chiari; corea; polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; dolor crónico; síndrome de dolor regional crónico; síndrome de Coffin Lowry; coma, inclusive estado vegetativo persistente; diplejia facial congénita; degeneración corticobasal; arteritis craneal; craneosinostosis; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos de traumatismo acumulativo; síndrome de Cushing; enfermedad de cuerpos de inclusión citomegálica; infección por citomegalovirus; síndrome de ojos y pies danzantes; síndrome de Dandy-Walquer; enfermedad de Dawson; síndrome de De Morsier; parálisis de Dejerine-Klumke; demencia; dermatomiositis; neuropatía diabética; esclerosis difusa; disautonomía; disgrafía; dislexia; distonías; encefalopatía epiléptica infantil temprana; síndrome de silla vacía; encefalitis; encefalocelos; angiomas encefalotrigeminal; epilepsia; parálisis de Erb; temblor esencial; enfermedad de Fabry; síndrome de Fahr; desmayo; parálisis familiar espástica; convulsiones febriles; síndrome de Fisher; ataxia de Friedreich; demencia fronto-temporal y otras "tauopatías"; enfermedad de Gaucher; síndrome de Gerstmann; arteritis de células gigantes; enfermedad de inclusión de células gigantes; leucodistrofia de células globoides; síndrome de Guillain-Barré; mielopatía asociada a HTLV-1; enfermedad de Hallervorden-Spatz; lesión craneal; cefalea; espasmo hemifacial; paraplejia espástica hereditaria; heredopatía atáctica polineuritisformis; herpes zoster óptico; herpes zoster; síndrome de Hirayama; demencia y neuropatía asociada a VIH (también las manifestaciones neurológicas de SIDA); holoprosencefalia; enfermedad de Huntington y otras enfermedades con repeticiones de poliglutamina; hidranencefalia; hidroencefalia; hipercortisolismo; hipoxia; encefalomiелitis mediada por el sistema inmunológico; miositis por cuerpos de inclusión; incontinencia pigmentada; enfermedad infantil por almacenamiento de ácido fitánico; enfermedad de Refsum infantil; espasmos infantiles; miopatía inflamatoria; quiste intracraneal; hipertensión intracraneal; síndrome de Joubert; síndrome de Keams-Sayre; enfermedad de Kennedy; síndrome de Kinsbourne; síndrome de Klippel Feil; enfermedad de Krabbe; enfermedad de Kugelberg-Welander; kuru; enfermedad de Lafora; síndrome miasténico de Lambert-Eaton; síndrome de Landau-Kleffner; síndrome de la médula lateral (Wallenberg); dificultades de aprendizaje; enfermedad de Leigh; síndrome de Lennox-Gustaut; síndrome de Lesch-Nyhan; leucodistrofia; demencia con cuerpos de Lewy; lisencefalia; síndrome de enclaustramiento; enfermedad de Lou Gehrig (es decir, enfermedad de neuronas motoras o esclerosis lateral amiotrófica); enfermedad del disco lumbar; enfermedad de Lyme; secuelas neurológicas; enfermedad de Machado-Joseph; macroencefalia; megalencefalia; síndrome de Melkersson-Rosenthal; enfermedad de Meniere; meningitis; enfermedad de Menkes; leucodistrofia metacromática; microcefalia; migraña; síndrome de Miller Fisher; mini accidentes cerebrovasculares; miopatías mitocondriales; síndrome de Mobius; amiotrofia monomérica; enfermedad de neuronas motoras; enfermedad de Moyamoya; mucopolisacaridosis; demencia por infarto múltiple; neuropatía motora multifocal; esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes; atrofia multisistémica con hipotensión postural; distrofia muscular; miastenia grave; esclerosis difusa mielinoelástica; encefalopatía mioelástica de infantes; mioelásticas; miopatía; mionía congénita; narcolepsia; neurofibromatosis; síndrome neuroléptico maligno; manifestaciones neurológicas del SIDA; secuelas neurológicas del lupus; neuromiotonía; lipofuscinosis cerioide neuronal; trastornos de la migración neuronal; enfermedad de Niemann-Pick; síndrome de O'Sullivan-McLeod; neuralgia occipital; secuencia oculta del disrafismo espinal; síndrome de Ohtahara; atrofia olivopontocerebelosa; opsoclono mioelástico; neuritis óptica; hipotensión ortostática; síndrome de uso excesivo; parestesia; enfermedad de Parkinson; paramiotonía congénita; enfermedades paraneoplásicas; ataques paroxísticos; síndrome de Parry Romberg; enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher; parálisis periódicas; neuropatía periférica; neuropatía dolorosa y dolor neuropático; estado vegetativo persistente; trastornos profundos del desarrollo; reflejo fótico de estornudo; enfermedad por almacenamiento de ácido fitánico; enfermedad de Pick; nervio pellizcado; tumores hipofisarios; polimiositis; porencefalia; síndrome pospoliomielítico; neuralgia postherpética; encefalomiелitis postinfecciosa; hipotensión postural; síndrome de Prader-Willi; esclerosis lateral primaria; enfermedades priónicas; atrofia hemifacial progresiva; leucoencefalopatía multifocal progresiva; poliodistrofia esclerosante progresiva; parálisis supranuclear progresiva; pseudotumor cerebral; síndrome de Ramsay-Hunt (tipos I y II); encefalitis de Rasmussen; síndrome de distrofia simpática refleja; enfermedad de Refsum; trastornos de movimientos repetitivos; lesiones por estrés repetitivo; síndrome de pierna inquieta; mielopatía asociada a retrovirus; síndrome de Rett; síndrome de Reye; danza de San Vito; enfermedad de Sandhoff; enfermedad de Schilder; esquizoencefalia; displasia septoóptica; síndrome de sacudida de bebé; herpes; síndrome de Shy-Drager; síndrome de Sjogren; apnea del sueño; síndrome de Soto; espasticidad; espina bífida; lesión de la médula espinal; tumores de la médula espinal; atrofia muscular

espinal; síndrome de Stiff-Person; accidente cerebrovascular; síndrome de Sturge-Weber; panencefalitis esclerosante subaguda; encefalopatía arterioesclerótica subcortical; corea de Sydenham; síncope; siringomielia; disquinesia tardía; enfermedad de Tay-Sachs; arteritis temporal; síndrome de médula espinal amarrada; enfermedad de Thomsen; síndrome de salida torácica; tic de Douloureux; parálisis de Todd; síndrome de Tourette; ataque isquémico transitorio; encefalopatías espongiiformes transmisibles; mielitis transversa; lesión cerebral traumática; temblor; neuralgia del trigémino; paraparesia espástica tropical; esclerosis tuberosa; demencia vascular (demencia por múltiples infartos); vasculitis inclusive arteritis temporal; enfermedad de Von Hippel-Lindau; síndrome de Wallenberg; enfermedad de Werdnig-Hoffman; síndrome de West; latigazo; síndrome de Williams; enfermedad de Wildon; esclerosis lateral amiotrófica y síndrome de Zellweger.

6. Kits

Otro aspecto de la presente divulgación provee kits que comprenden el compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente de la presente divulgación. Un kit puede incluir, además del compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente de la presente divulgación o una composición farmacéutica con el mismo, agentes de diagnóstico o terapéuticos. Un kit también puede incluir instrucciones para usar en un método de diagnóstico o terapéutico. En algunas formas de realización, el kit incluye el compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente, o una composición farmacéutica con el mismo, y un agente de diagnóstico. En otras formas de realización, el kit incluye el compuesto de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente, o una composición farmacéutica con el mismo.

En aún otra forma de realización, la presente divulgación comprende kits que son adecuados para usar al llevar a cabo los métodos de tratamiento que se describen en la presente. En una forma de realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente divulgación en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la presente divulgación. En otra forma de realización, el kit comprende uno o más compuestos de la presente divulgación en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la presente divulgación y un recipiente para la dosis y un recipiente de dosificación.

7. Preparación

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente se pueden preparar mediante los métodos generales y específicos que se describirán más adelante, usando el conocimiento común del experto en la materia de síntesis de química orgánica. Dicho conocimiento general común se puede consultar en los libros de referencia estándar tales como *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. Barton y Ollis, Elsevier; *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Larock, John Wiley y Sons; y *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII (publicada por Wiley-Interscience). Los materiales de partida usados en la presente se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos de rutina conocidos en la materia.

En la preparación de los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente, se puede notar que en algunos de los métodos de preparación descritos en la presente puede ser necesario proteger una funcionalidad remota (por ejemplo, una amina primaria, una amina secundaria, un carboxilo en los precursores de cualquiera de las fórmulas que se describieron precedentemente). La necesidad de dicha protección varía según la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. La necesidad de dicha protección puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia. El uso de dichos métodos de protección/desprotección también es propio del conocimiento de la materia. Por una descripción general de grupos protectores y su uso, véase Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Por ejemplo, algunos compuestos contienen funcionalidades de aminas primarias o ácido carboxílico que podrían interferir con las reacciones en otros sitios de la molécula si se dejan sin proteger. Por lo tanto, dichas funcionalidades se pueden proteger con un grupo protector apropiado que se puede eliminar en un paso subsiguiente. Los grupos protectores adecuado para la protección de amina y ácido carboxílico incluyen aquellos grupos protectores que se usan habitualmente en la síntesis de péptidos (tales como N-t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetileno-x-carbonilo (Fmoc) para aminas, y alquilo inferior o ésteres de bencilo para ácidos carboxílicos) que en general no son químicamente reactivas en las condiciones de reacción descritas y típicamente se pueden eliminar sin alterar químicamente otra funcionalidad presente en cualquiera de los compuestos de las fórmulas que se describieron precedentemente.

Los Esquemas que se describen más adelante proporcionarán una descripción general de la metodología empleada en la preparación de los compuestos de la presente divulgación. Algunos de los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o múltiples centros quirales con la denominación estereoquímica (*R*) o (*S*). Será evidente para un experto en la materia que todas las transformaciones de síntesis se pueden conducir de una manera similar, ya sea si los materiales son enantioméricamente enriquecidos o racémicos. Además, la resolución en el material ópticamente activo deseado puede tener lugar en cualquier punto de la secuencia usando métodos bien conocidos, tal como se describe en la presente y en la literatura química.

Ejemplos

Procedimientos generales

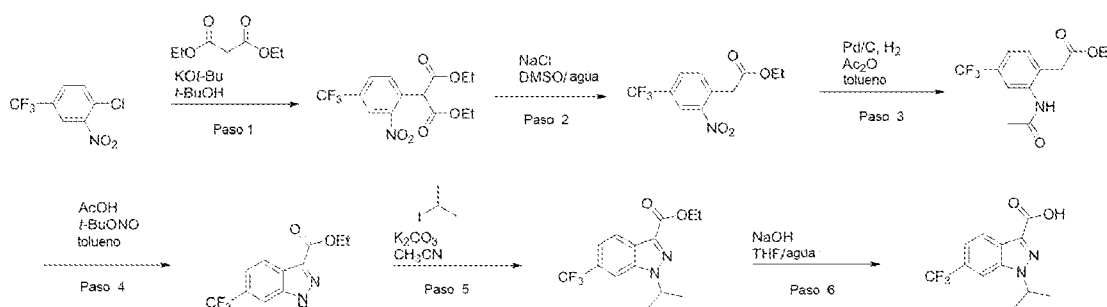
Todas las reacciones se condujeron en una atmósfera de nitrógeno con solventes secos en condiciones anhidras, a menos que se indique de otra manera. Se usaron espectros de masa de baja resolución (LC-MS) para monitorear el progreso de las reacciones y se registraron con un equipo Waters ACQUITY UPLC con detectores SQ usando una columna Waters CORTECS C18 (2,7 μ m, 4,6 $\times$ 30 mm) usando un método de elución en gradiente: solvente A: 0,1% de ácido fórmico en agua; solvente B: 0,1% de ácido fórmico en CH₃CN; 5% de solvente B a 95% de solvente B por 1,0 min, 1,0 min de espera, equilibrio en 5% solvente de B por 0,5 min; velocidad de flujo: 1,8 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C. La purificación de los productos finales mediante Prep-HPLC se condujo con un equipo Waters Prep-HPLC con un detector QDA, usando una columna Xbridge C18 (5 μ m, 150 $\times$ 19 mm) usando un método de elución en gradiente.

Abreviaturas

AcOH	Ácido acético
Ac ₂ O	Anhídrido acético
DCE	1,2-dicloroetano
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N-etil-N-isopropilpropan-2-amina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCI	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-[4,5-b]piridin-1-ilmetil]-N-metilmetanaminio, N-óxido
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
Prep-HPLC	Cromatografía líquida preparativa de alta presión
LC-MS	Cromatografía líquida - espectrometría de masa
MeOH	Metanol
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
NBS	N-bromosuccinimida
Pd(dppf)Cl ₂	Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio
PPTS	ácido 4-metilbencensulfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
T ₃ P	Anhídrido propilfosfónico
Xphos	Diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano
Xantfos	4,5'-bi(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno
tBuXphos	2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo
% en peso	porcentaje en peso
rac	racémico

Intermediarios ácidos

Intermediario ácido 1



Paso 1

5 A una solución sometida a agitación de 1-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (28,0 g, 18,2 ml, 124 mmol) en *t*-BuOH (30,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva KO^t-Bu (27,9 g, 248 mmol) y propanodioato de dietilo (39,8 g, 37,5 ml, 248 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó a dicha temperatura durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se detuvo la reacción con agua (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (200 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 30%) en 20 min para dar 2-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]propanodioato de dietilo (28,9 g, 66% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 350,1.

Paso 2

15 A una solución sometida a agitación de 2-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]propanodioato de dietilo (28,9 g, 82,8 mmol) en DMSO (100 ml) y agua (30,0 ml) se le agregó NaCl (14,5 g, 248 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se detuvo la reacción con agua (200 ml) y se agitó a dicha temperatura durante 30 min. Los precipitados se recolectaron por filtración y se secó al vacío para dar 2-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]acetato de etilo (15,0 g, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 278,0.

Paso 3

25 A una solución sometida a agitación de 2-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]acetato de etilo (15,0 g, 54,1 mmol) en tolueno (50,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva Pd/C (5,76 g, 10% en peso, 5,43 mmol) y Ac₂O (27,6 g, 25,6 ml, 271 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) a dicha temperatura durante 16 h antes de filtrar a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 30 %) en 20 min para dar 2-[2-acetamido-4-(trifluorometil)fenil]acetato de etilo (10,0 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 290,1.

Paso 4

35 A una solución sometida a agitación de 2-[2-acetamido-4-(trifluorometil)fenil]acetato de etilo (10,0 g, 34,6 mmol) en ácido acético (30,0 ml) se le agregó nitrito de *ter*-butilo (7,10 g, 8,20 ml, 69,1 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se vertió en agua y hielo (100 ml) y se agitó a dicha temperatura durante 1 h. Los precipitados se recolectaron por filtración y se secó al vacío para dar 6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (8,40 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 259,0.

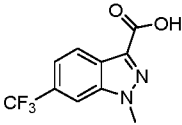
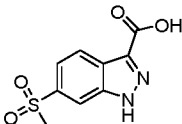
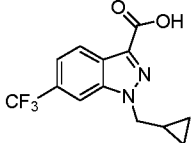
Paso 5

45 A una solución sometida a agitación de 6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,819 mmol) en CH₃CN (5,0 ml) [se le agregaron] de manera consecutiva 2-yodopropano (279 mg, 1,60 mmol) y K₂CO₃ (679 mg, 4,91 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 16 h antes de detener la reacción con agua (10 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 30%) en 20 min para dar 1-isopropil-6-(trifluorometil)indazol-3-carboxilato de etilo (130 mg, 53% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 301,1.

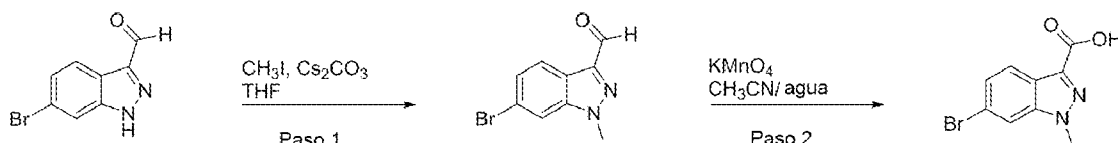
Paso 6

55 A una solución sometida a agitación de 1-isopropil-6-(trifluorometil)indazol-3-carboxilato de etilo (130 mg, 0,433 mmol) en THF (3,0 ml) se le agregó NaOH acuoso (2,20 ml, 2,0 M, 4,40 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del THF. Se acidificó la mezcla con HCl acuoso (2,0 M) a pH = 3 antes de extraer con EtOAc (30 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 1-isopropil-6-(trifluorometil)indazol-3-carboxílico (102 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 273,1.

65 Se prepararon otros Intermediarios Adicionales de la presente invención usando un procedimiento similar al que se divulga para el Intermediario ácido 1 a partir de los materiales correspondientes y en la siguiente tabla se dan los datos de su correspondiente caracterización.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario ácido 2		245,0
Intermediario ácido 3		241,0
Intermediario ácido 4		285,0

Intermediario ácido 5



5

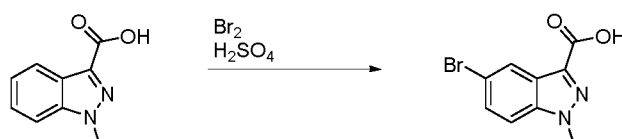
Paso 1

10 A una solución sometida a agitación de 6-bromo-1H-indazol-3-carbaldeído (503 mg, 2,20 mmol) en THF (8,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva CH₃I (381 mg, 167 µl, 2,70 mmol) y Cs₂CO₃ (452 mg, 3,27 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 16 h antes de detener la reacción con agua (20 ml) y luego se extrajo con EtOAc (15 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/[éter de] petróleo (con EtOAc de 1% a 82%) en 25 min para dar 6-bromo-1-metil-indazol-3-carbaldeído (313 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 240,0.

Paso 2

20 A una solución sometida a agitación de 6-bromo-1-metil-indazol-3-carbaldeído (313 mg, 1,30 mmol) en CH₃CN (10,0 ml) se le agregó KMnO₄ acuoso (2,0 ml, 1,1 M, 2,2 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 4 h antes de verterla en agua y hielo (40 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/[éter de] petróleo (con EtOAc de 1% a 96%) en 20 min para dar el ácido 6-bromo-1-metil-indazol-3-carboxílico (171 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 255,0.

Intermediario ácido 6

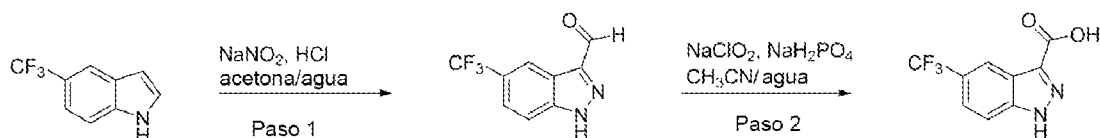


30

35 A una solución sometida a agitación de ácido 1-metilindazol-3-carboxílico (200 mg, 1,14 mmol) en AcOH (5,0 ml) se le agregó bromo molecular (544 mg, 175 µl, 3,40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 3 h antes de detener la reacción con agua (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (40 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró

bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 1% a 54%) en 30 min para dar el ácido 5-bromo-1-metil-indazol-3-carboxílico (250 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 255,1.

5 Intermediario ácido 7



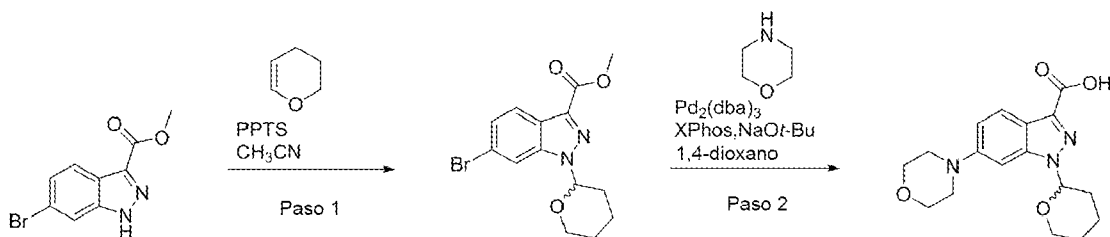
Paso 1

A una solución sometida a agitación de 5-(trifluorometil)-1H-indol (302 mg, 1,60 mmol) en acetona (10,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva NaNO_2 acuoso (1,5 ml, 8,0 M, 12 mmol) y HCl acuoso (1,0 ml, 2,0 M, 2,0 mmol) a 0 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 25 °C y se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 5-(trifluorometil)-2H-indazol-3-carbaldehído (328 mg, 96% de rendimiento) como un aceite oscuro, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 215,0.

Paso 2

A una solución sometida a agitación de 6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carbaldehído (50,0 mg, 0,233 mmol) en CH_3CN (1,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva NaH_2PO_4 acuoso (500 μl , 0,7 M, 0,350 mmol) y NaClO_2 acuoso (500 μl , 1,0 M, 0,500 mmol) a 0 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 25 °C y se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se trató con NaOH acuoso (1,0 ml, 2,0 M) y luego se extrajo con EtOAc (20 ml). Se separó la fase acuosa y se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 3 y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxílico (46,0 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 231,1.

Intermediario ácido 8



Paso 1

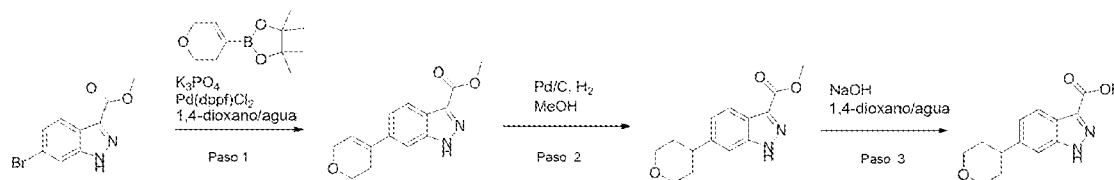
A una solución sometida a agitación de 6-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,00 mmol) en CH_3CN (10,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva 3,4-dihidro-2H-pirano (329 mg, 357 μl , 3,90 mmol) y PPTS (33,8 mg, 0,196 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C y se agitó a dicha temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se detuvo la reacción con agua (20 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 30%) en 20 min para dar 6-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-carboxilato de metilo (600 mg, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z $[M+Na]^+$ 361,0.

Paso 2

A una solución sometida a agitación de 6-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,354 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva morfolina (46,2 mg, 46,2 μl , 0,531 mmol), NaOt-Bu (102 mg, 1,10 mmol), Xphos (33,7 mg, 0,0708 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32,4 mg, 0,0354 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó a dicha temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se trató con agua (20 ml) y luego se lavó con EtOAc (10 ml $\times$ 2). Se separó la capa acuosa y se acidificó

con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 3 y luego se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 6-morfolino-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-carboxílico (60,0 mg, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 332,1.

Intermediario ácido 9



Paso 1

A una solución sometida a agitación de 6-bromo-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,20 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) y agua (2,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (344 mg, 1,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (125 mg, 0,170 mmol) y K₃PO₄ (1,60 g, 7,41 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 20%) en 25 min para dar 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (124 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 259,1.

Paso 2

A una solución sometida a agitación de 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (44,0 mg, 0,170 mmol) en MeOH (25,0 ml) se le agregó Pd/C (9,0 mg, 10% en peso, 0,0085 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) a dicha temperatura durante 12 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 6-tetrahidropiran-4-il-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (48,0 mg) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 261,1.

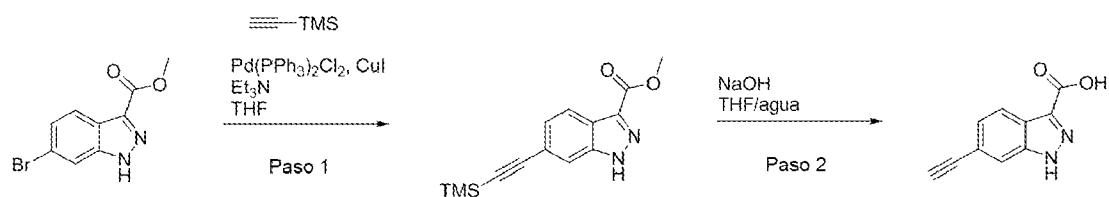
Paso 3

A una solución sometida a agitación de 6-tetrahidropiran-4-il-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (48,0 mg, 0,184 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le agregó NaOH acuoso (2,0 ml, 0,9 M, 1,8 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). Se separó la fase acuosa y se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 3 y se extrajo con EtOAc (15 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 6-tetrahidropiran-4-il-1H-indazol-3-carboxílico (31,0 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 247,1.

Se prepararon otros Intermediarios Adicionales de la presente invención usando un procedimiento similar al que se divulga para el Intermediario ácido 9 a partir de los materiales correspondientes y en la siguiente tabla se dan los datos de su correspondiente caracterización.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario ácido 10		303,1

Intermediario ácido 11



Paso 1

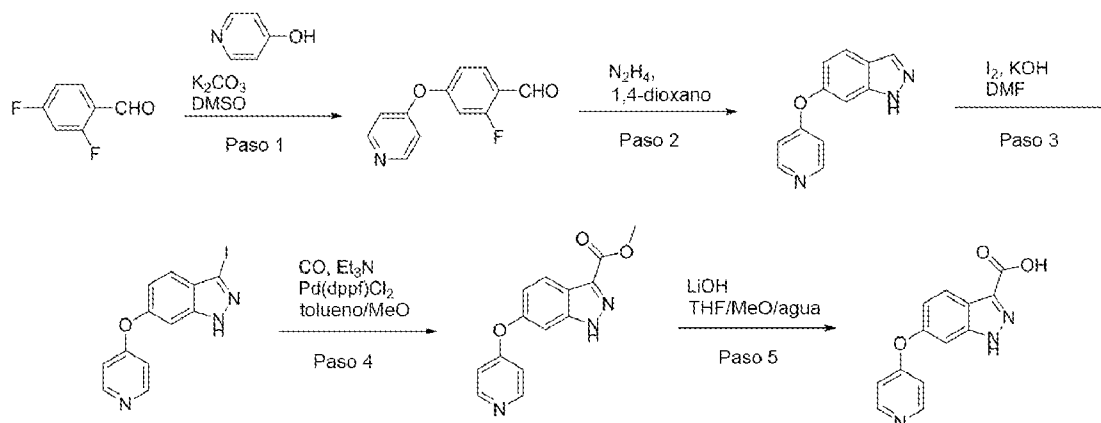
- 5 A una solución sometida a agitación de 6-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,588 mmol) en THF (10,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva Et₃N (146 mg, 200 μ l, 1,44 mmol), CuI (11,2 mg, 0,0588 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (41,3 mg, 0,0588 mmol) y etinil(trimetil)silano (86,6 mg, 124 μ l, 0,882 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se enfrió con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml $\times$ 2). Las
- 10 fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/[éter de] petróleo (con EtOAc de 1% a 56%) en 20 min para dar 6-(2-trimetilsililetinil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (150 mg, 94% de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 273,1.

Paso 2

- A una solución sometida a agitación de 6-(2-trimetilsililetinil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (50,0 mg, 0,184 mmol) en THF (2,0 ml) se le agregó NaOH acuoso (0,5 ml, 1,0 M, 0,5 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con EtOAc (10 ml) y luego se extrajo con agua (10 ml $\times$ 2). Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl acuoso (1,0 M) a pH =3 y se extrajo con EtOAc (20 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 6-etinil-1H-indazol-3-carboxílico (34,0 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 187,1.

25

Intermediario ácido 12



Paso 1

- A una solución sometida a agitación de 2,4-difluorobenzaldehído (2,00 g, 14,1 mmol) y piridin-4-ol (1,47 g, 15,4 mmol) en DMSO (10,0 ml) se le agregó K₂CO₃ (5,84 g, 42,2 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La reacción en la mezcla se detuvo con agua (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/[éter de] petróleo (con EtOAc de 1% a 75%) en 25 min para dar 2-fluoro-4-(4-piridiloxi)benzaldehído (1,00 g, 33% de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 218,1.

Paso 2

A una solución sometida a agitación de 2-fluoro-4-(4-piridiloxi)benzaldehído (1,00 g, 4,60 mmol) en 1,4-dioxano (15,0 ml) se le agregó hidrato de hidrazina (690 mg, 670 μ l, 78% en peso, 10,8 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se

calentó a 115 °C y se agitó a dicha temperatura durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se detuvo la reacción con agua (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 1% a 95%) en 20 min para dar 6-(4-piridiloxi)-1H-indazol (260 mg, 27% de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 212,0.

Paso 3

- 10 A una solución sometida a agitación de 6-(4-piridiloxi)-1H-indazol (250 mg, 1,18 mmol) en DMF (5,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva I₂ (449 mg, 1,77 mmol) y KOH (265 mg, 4,72 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La reacción de la mezcla se detuvo con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (con MeOH de 1% a 10%) en 20 min para dar 3-yodo-6-(4-piridiloxi)-1H-indazol (180 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 338,9.

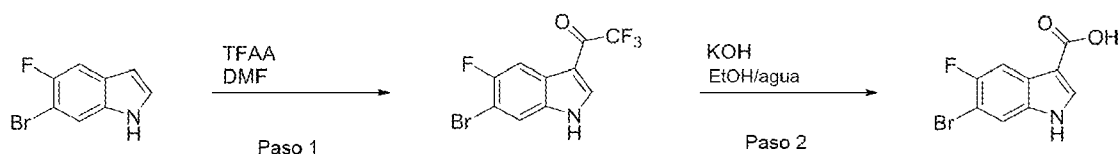
Paso 4

- 20 A una solución sometida a agitación de 3-yodo-6-(4-piridiloxi)-1H-indazol (180 mg, 0,533 mmol) en tolueno (2,0 ml) y MeOH (2,0 ml) se le agregó Pd(dppf)Cl₂ (39,1 mg, 0,053 mmol), dppf (29,6 mg, 0,053 mmol) y Et₃N (162 mg, 222 µl, 1,60 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó bajo una atmósfera de CO (en un globo) a dicha temperatura durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se detuvo la reacción con agua (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 1% a 86%) en 20 min para dar 6-(4-piridiloxi)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (120 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 270,1.

Paso 5

- 30 A una solución sometida a agitación de 6-(4-piridiloxi)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,445 mmol) en THF (2,0 ml), MeOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se le agregó LiOH·H₂O (56,1 mg, 1,34 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 16 h. Se acidificó la mezcla con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 5, y luego se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 6-(4-piridiloxi)-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 256,0.

Intermediario ácido 13



Paso 1

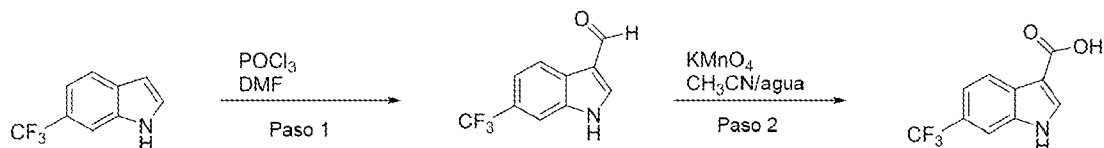
- 45 A una solución sometida a agitación de 6-bromo-5-fluoro-1H-indol (2,00 g, 9,34 mmol) en DMF (15,0 ml) se le agregó TFAA (5,89 g, 3,95 ml, 28,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó a dicha temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo (200 ml) y los precipitados se recolectaron por filtración para obtener 1-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (2,89 g, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 310,0.

Paso 2

- 55 A una solución sometida a agitación de 1-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (2,60 g, 8,39 mmol) en EtOH (20,0 ml) y agua (20,0 ml) se le agregó KOH (2,35 g, 41,9 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). Se separó la fase acuosa, se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 3 y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 6-bromo-5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico (1,60 g, 74% de rendimiento) como un sólido gris, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin

más purificación. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 258,1.

Intermediario ácido 14



5

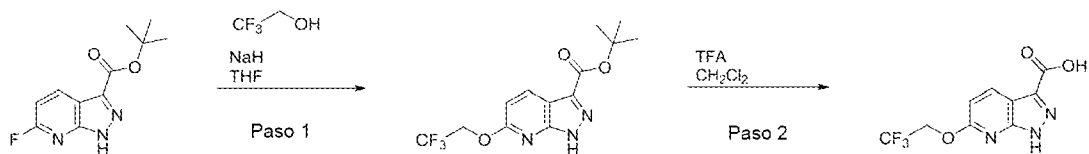
Paso 1

A una solución sometida a agitación de 6-(trifluorometil)-1H-indol (500 mg, 2,70 mmol) en DMF (3,0 ml) se le agregó POCl_3 (828 mg, 503 μl , 5,40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 1 h antes de detener la reacción con agua (10 ml) y luego se extrajo con EtOAc (10 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 50%) en 20 min para dar 6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbaldehído (141 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 214,0.

Paso 2

A una solución sometida a agitación de 6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbaldehído (141 mg, 0,662 mmol) en CH_3CN (5,0 ml) se le agregó KMnO_4 acuoso (1,2 ml, 1,0 M, 1,2 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 16 h antes de diluirla con agua (10 ml). Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se extrajo con EtOAc (20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:10$) para dar el ácido 6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carboxílico (70,0 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 230,0.

Intermediario ácido 15



30

Paso 1

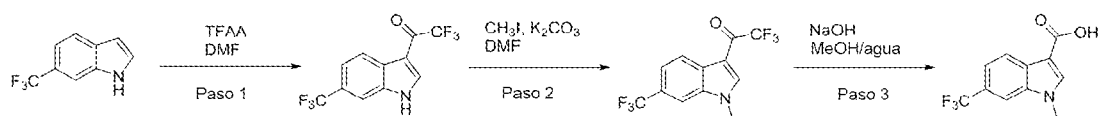
A una solución sometida a agitación de 6-fluoro-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de *ter*-butilo (550 mg, 2,32 mmol) en THF (10,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva hidruro de sodio (266 mg, 60% en peso, 6,96 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (695 mg, 500 μl , 6,95 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 10 min antes de calentarla a 70 °C y se agitó a dicha temperatura durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se detuvo la reacción con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 50%) en 25 min para dar 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de *ter*-butilo (300 mg, 41% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 318,1.

Paso 2

A una solución sometida a agitación de 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de *ter*-butilo (180 mg, 0,567 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se le agregó TFA (323 mg, 210 μl , 2,84 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 16 h antes de concentrarla bajo presión reducida para dar el ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico (130 mg, 88% de rendimiento) como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 262,1.

50

Intermediario ácido 16



Paso 1

5 A una solución sometida a agitación de 6-(trifluorometil)-1H-indol (3,00 g, 16,2 mmol) en DMF (20,0 ml) se le agregó TFAA (3,91 g, 2,33 ml, 18,6 mmol) a 0 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 1 h antes de verterla en agua y hielo (100 ml). Los precipitados se recolectaron por filtración y se secó al vacío para dar 2,2,2-trifluoro-1-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanona (4,40 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 282,0.

Paso 2

15 A una solución sometida a agitación de 2,2,2-trifluoro-1-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanona (4,00 g, 14,2 mmol) en DMF (20,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva K₂CO₃ (5,90 g, 42,6 mmol) y CH₃I (4,10 g, 1,80 ml, 28,9 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a dicha temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se detuvo la reacción con agua (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (100 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 30%) en 20 min para dar 2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-6-(trifluorometil)indol-3-il]etanona (3,40 g, 80% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 296,0.

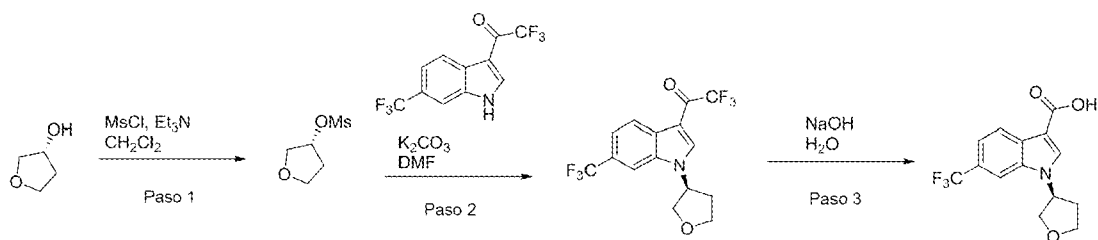
Paso 3

25 A una solución sometida a agitación de 2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-6-(trifluorometil)indol-3-il]etanona (3,40 g, 11,5 mmol) en MeOH (60,0 ml) se le agregó NaOH acuoso (6,0 ml, 3,0 M, 18 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C y se agitó a dicha temperatura durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se separó la fase acuosa y se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 4 y luego se extrajo con EtOAc (200 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 58%) en 40 min para dar el ácido 1-metil-6-(trifluorometil)indol-3-carboxílico (2,50 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+Na]⁺ 266,0.

35 Se prepararon otros Intermediarios Adicionales de la presente invención usando un procedimiento similar al que se divulga para el Intermediario ácido 16 a partir de los materiales correspondientes y en la siguiente tabla se dan los datos de su correspondiente caracterización.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario ácido 17		286,1
Intermediario ácido 18		244,0
Intermediario ácido 19		245,1

Intermediario ácido 20



Paso 1

- 5 A una solución sometida a agitación de (3R)-tetrahydrofuran-3-ol (88,0 mg, 0,998 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva Et_3N (303 mg, 416 μl , 3,00 mmol) y MsCl (171 mg, 1,50 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La reacción de la mezcla se detuvo con agua (10 ml) y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar metanosulfonato de [(3R)-tetrahydrofuran-3-ilo] (140 mg, 84% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 2

- 15 En un matraz Schlenk se le agregaron de manera consecutiva 2,2,2-trifluoro-1-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanona (150 mg, 0,533 mmol), metanosulfonato de [(3R)-tetrahydrofuran-3-ilo] (133 mg, 0,800 mmol), K_2CO_3 (221 mg, 1,60 mmol) y DMF (4,0 ml) a 25 °C. El recipiente con la mezcla se selló y se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (50 ml). Los precipitados se recolectaron por filtración para obtener 2,2,2-trifluoro-1-[1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(trifluorometil)indol-3-il]etanona (120 mg, 64% de rendimiento) como un sólido marrón claro, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351,1.

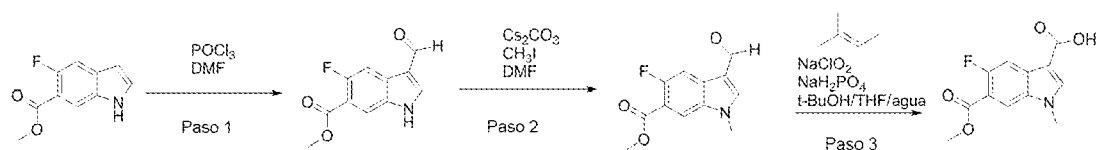
Paso 3

- 25 A una solución sometida a agitación de 2,2,2-trifluoro-1-[1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(trifluorometil)indol-3-il]etanona (120 mg, 0,341 mmol) en MeOH (6,0 ml) se le agregó NaOH acuoso (5,2 ml, 1,0 M, 5,2 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se extrajo con EtOAc (10 ml). Se separó la fase acuosa y se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 3. Los precipitados se recolectaron por filtración para obtener ácido 1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(trifluorometil)indol-3-carboxílico (85,0 mg, 83% de rendimiento) como un sólido marrón claro, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300,1.

- Se prepararon otros Intermediarios Adicionales de la presente invención usando un procedimiento similar al que se divulga para el Intermediario ácido 20 a partir de los materiales correspondientes y en la siguiente tabla se dan los datos de su correspondiente caracterización.

ID	Estructura	LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
Intermediario ácido 21		300,0

Intermediario ácido 22



Paso 1

A una solución sometida a agitación de 5-fluoro-1H-indol-6-carboxilato metilo (800 mg, 4,14 mmol) en DMF (5,0 ml)

se le agregó POCl_3 (2,22 g, 1,35 ml, 14,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 1 h antes de verterla en NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml) y se agitó a 25 °C durante 5 h. Los precipitados se recolectaron por filtración y se secó al vacío para dar 5-fluoro-3-formil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (830 mg, 91% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222,1.

Paso 2

En un matraz Schlenk se agregaron de manera consecutiva 5-fluoro-3-formil-1H-indol-6-carboxilato [de metilo] (250 mg, 1,13 mmol), CH_3I (240 mg, 105 μl , 1,70 mmol), Cs_2CO_3 (1,10 g, 3,39 mmol) y DMF (3,0 ml) a 25 °C. El recipiente con la mezcla se selló y se calentó a 85 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua y hielo (50 ml). Los precipitados se recolectaron por filtración y se secó al vacío para dar 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indol-3-carbaldehído (530 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236,1.

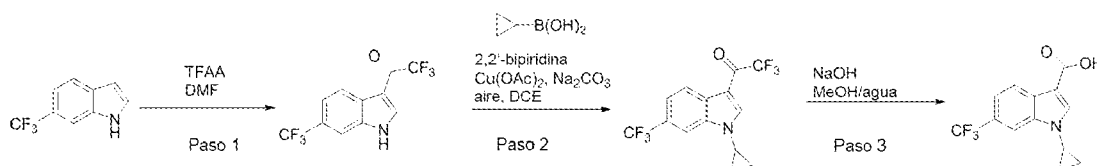
Paso 3

A una solución sometida a agitación de 5-fluoro-3-formil-1-metil-indol-6-carboxilato de metilo (250 mg, 1,06 mmol) en THF (10,0 ml) y *t*-BuOH (4,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva 2-metilbut-2-eno (745 mg, 892 μl , 10,6 mmol) y una solución de NaClO_2 (481 mg, 5,31 mmol) y NaH_2PO_4 (382 mg, 3,19 mmol) en agua (4,0 ml) a 0 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 25 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (con MeOH de 0 a 10%) en 20 min para dar el ácido 5-fluoro-6-metoxycarbonil-1-metil-indol-3-carboxílico (240 mg, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252,1.

Se prepararon otros Intermediarios Adicionales de la presente invención usando un procedimiento similar al que se divulga para el Intermediario ácido 22 a partir de los materiales correspondientes y en la siguiente tabla se dan los datos de su correspondiente caracterización.

ID	Estructura	LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
Intermediario ácido 23		287,9
Intermediario ácido 24		314,1
Intermediario ácido 25		210,0

Intermediario ácido 26



Paso 1

A una solución sometida a agitación de 6-(trifluorometil)-1H-indol (2,00 g, 10,8 mmol) en DMF (15,0 ml) se le agregó

TFAA (2,61 g, 1,80 ml, 12,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó a dicha temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y hielo (200 ml). Los precipitados se recolectaron por filtración y se secó al vacío para dar 2,2,2-trifluoro-1-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanona (2,53 g, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 282,0.

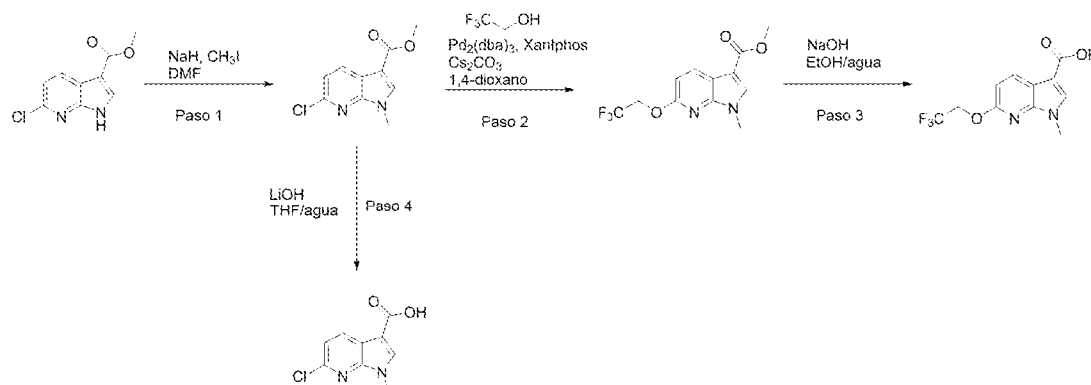
Paso 2

A una solución sometida a agitación de 2,2,2-trifluoro-1-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanona (1,00 g, 3,56 mmol) en DCE (25,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva ácido ciclopropilborónico (916 mg, 10,7 mmol), 2,2'-bipiridina (611 mg, 3,91 mmol), Cu(OAc)₂ (711 mg, 3,91 mmol) y Na₂CO₃ (1,13 g, 10,7 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 95 °C y se agitó en una atmósfera de aire (en un globo) a dicha temperatura durante 6 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se detuvo la reacción con agua (80 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 50%) en 25 min para dar 1-[1-ciclopropil-6-(trifluorometil)indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (504 mg, 44% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 322,0.

Paso 3

A una solución sometida a agitación de 1-[1-ciclopropil-6-(trifluorometil)indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (494 mg, 1,54 mmol) en MeOH (5,0 ml) y agua (5,0 ml) se le agregó NaOH (308 mg, 7,69 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 4 h. La mezcla se enfrió a y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (40 ml × 2). La capa acuosa se separó, se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 6, y luego se extrajo con EtOAc (80 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 1-ciclopropil-6-(trifluorometil)indol-3-carboxílico (349 mg, 84% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 270,0.

Intermediarios ácidos 27 y 28



Paso 1

A una solución sometida a agitación de 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,712 mmol) en DMF (6,0 ml) se le agregó NaH (113 mg, 60% en peso, 2,85 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 10 min antes de agregar CH₃I (303 mg, 133 µl, 2,14 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h antes de detener la reacción con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0% a 50%) en 25 min para dar 6-cloro-1-metil-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (157 mg, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 225,0.

Paso 2

A una solución sometida a agitación de 6-cloro-1-metil-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (147 mg, 0,654 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva 2,2,2-trifluoroetanol (196 mg, 141 µl, 1,96 mmol), Pd₂(dba)₃ (119 mg, 0,130 mmol), Xantphos (151 mg, 0,261 mmol) y Cs₂CO₃ (852 mg, 2,62 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 110 °C y se agitó a dicha temperatura durante 6 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 35%) en 25 min para dar 1-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (115 mg, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 289,0.

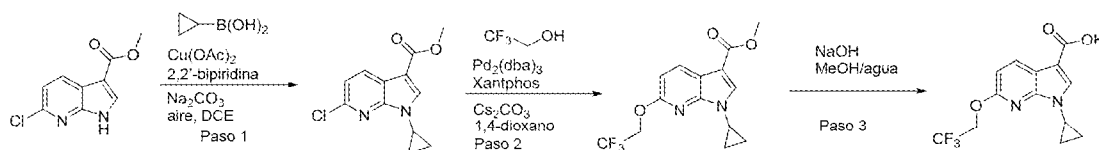
5 Paso 3

A una solución sometida a agitación de 1-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (115 mg, 0,399 mmol) en EtOH (10,0 ml) se le agregó NaOH acuoso (5,0 ml, 1,2 M, 6,0 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 5 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (50 ml × 2). Se separó la fase acuosa, se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 6 y se extrajo con EtOAc (80 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 1-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (103 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 275,0.

15 Paso 4

A una solución sometida a agitación de 6-cloro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (188 mg, 0,837 mmol) en THF (8,0 ml) se le agregó LiOH acuoso (2,0 ml, 6,0 M, 12 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 72 h antes de diluirla con agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (50 ml × 2). Se separó la fase acuosa y se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 6 y luego se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 6-cloro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (175 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 211,0.

Intermediario ácido 29



30 Paso 1

A una solución sometida a agitación de 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (1,50 g, 7,12 mmol) en DCE (25,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva ácido ciclopropilborónico (1,84 g, 21,4 mmol), 2,2'-bipiridina (1,33 g, 8,55 mmol), Cu(OAc)₂ (1,55 g, 8,55 mmol) y Na₂CO₃ (2,26 g, 21,4 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C y se agitó a dicha temperatura en atmósfera de aire (en un globo) durante 8 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y luego se lavó con agua (80 ml) y salmuera (80 ml) sucesivamente. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 40%) en 20 min para dar 6-cloro-1-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (1,06 g, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 251,0.

Paso 2

A una solución sometida a agitación de 6-cloro-1-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,598 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva 2,2,2-trifluoroetanol (180 mg, 129 µL, 1,80 mmol), Pd₂(dba)₃ (110 mg, 0,120 mmol), Xantphos (138 mg, 0,239 mmol) y Cs₂CO₃ (780 mg, 2,39 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó a dicha temperatura durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 30%) en 20 min para dar 1-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (156 mg, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 315,0.

55 Paso 3

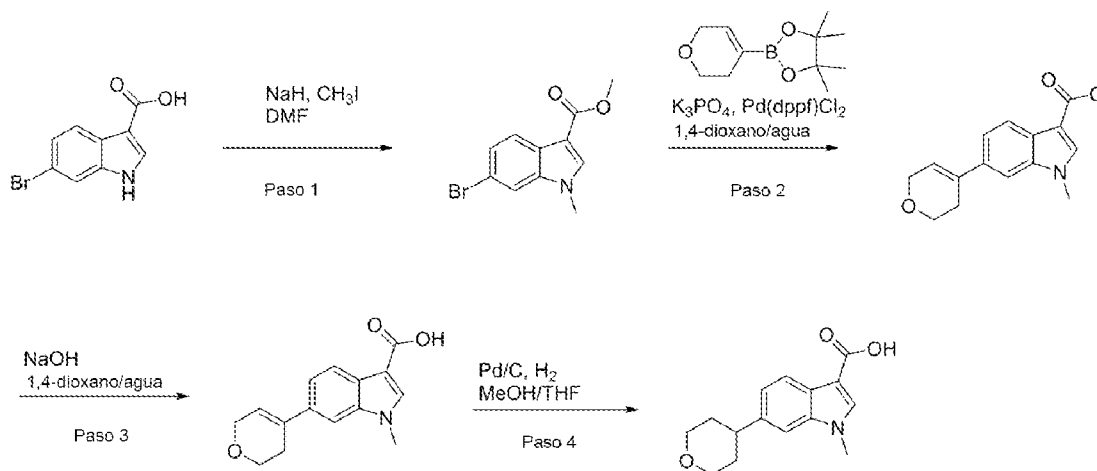
A una solución sometida a agitación de 1-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (156 mg, 0,496 mmol) en MeOH (10,0 ml) se le agregó NaOH acuoso (5,0 ml, 0,6 M, 3,0 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 5 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (50 ml × 2). Se separó la fase acuosa, se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 6, y se extrajo con EtOAc (80 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para

dar el ácido 1-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (106 mg, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 301,1.

- 5 Se prepararon otros Intermediarios Adicionales de la presente invención usando un procedimiento similar al que se divulga para el Intermediario ácido 29 a partir de los materiales correspondientes y en la siguiente tabla se dan los datos de su correspondiente caracterización.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario ácido 30		289,0
Intermediario ácido 31		289,0
Intermediario ácido 32		277,1

10 Intermediario ácido 33



Paso 1

- 15 A una solución sometida a agitación de ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico (3,00 g, 12,5 mmol) en DMF (20,0 ml) se le agregó NaH (1,50 g, 60% en peso, 37,5 mmol) en pequeños lotes a 0 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 30 min antes de agregar CH₃I (5,32 g, 2,33 ml, 37,4 mmol). La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 25 °C y se agitó a dicha temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y hielo (150 ml) y se agitó durante 30 min. Los precipitados se recolectaron por filtración y se secó al vacío para dar 6-bromo-1-metil-indol-3-carboxilato de metilo (2,95 g, 88% de rendimiento) como un sólido gris, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 267,1.

Paso 2

- 25 A una solución sometida a agitación de 6-bromo-1-metil-indol-3-carboxilato de metilo (1,30 g, 4,85 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) y agua (8,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,32 g, 6,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (354 mg, 0,484 mmol) y K₃PO₄ (3,09 g, 14,5 mmol) a 25 °C. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 50 min. La mezcla de reacción se enfrió

a 25 °C, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 65%) en 25 min para dar 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-indol-3-carboxilato de metilo (1,10 g, 83% de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 272,1.

Paso 3

A una solución sometida a agitación de 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-indol-3-carboxilato de metilo (600 mg, 2,21 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml) se le agregó NaOH acuoso (3,0 ml, 3,5 M, 10,5 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 90 °C y se agitó a dicha temperatura durante 3 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 5, y luego se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el ácido 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-indol-3-carboxílico (500 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 258,1.

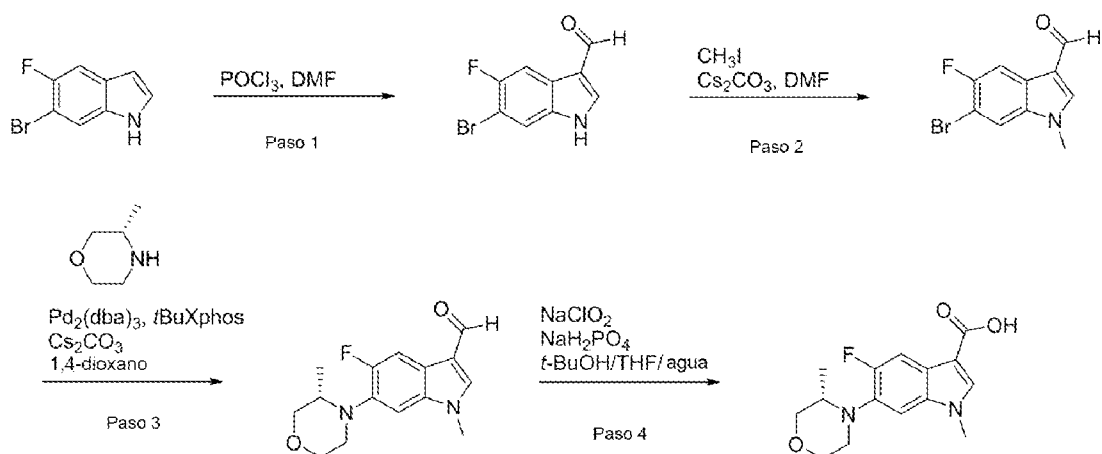
Paso 4

A una suspensión de ácido 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-indol-3-carboxílico (75,0 mg, 0,291 mmol) en THF (5,0 ml) y MeOH (5,0 ml) se le agregó Pd/C (31,0 mg, 10% en peso, 0,0292 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) a dicha temperatura durante 1 h antes de filtrar a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 1-metil-6-tetrahidropiran-4-il-indol-3-carboxílico (70,0 mg, 93% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 260,1.

Se prepararon otros Intermediarios Adicionales de la presente invención usando un procedimiento similar al que se divulga para el Intermediario ácido 33 a partir de los materiales correspondientes y en la siguiente tabla se dan los datos de su correspondiente caracterización.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario ácido 34		276,0
Intermediario ácido 35		278,0

Intermediario ácido 36



Paso 1

A una solución sometida a agitación de 6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol (1,00 g, 4,67 mmol) en DMF (6,0 ml) se le agregó POCl₃ (2,51 g, 1,52 ml, 16,4 mmol) a 0 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 2 h antes de tratarla con NaOH acuoso (2,0 M, 10,0 ml). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó a dicha temperatura durante 1 h. Los precipitados se recolectaron por filtración para obtener 6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (1,13 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ 241,9.

Paso 2

En un matraz Schlenk se agregaron de manera consecutiva 6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (505 mg, 2,09 mmol), CH₃I (444 mg, 195 µl, 3,13 mmol), Cs₂CO₃ (2,04 g, 6,26 mmol) y DMF (12,0 ml) a 25 °C. El recipiente con la mezcla se selló y se calentó a 85 °C y se agitó a dicha temperatura durante 12 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua y hielo (50 ml). Los precipitados se recolectaron por filtración para obtener 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indol-3-carbaldehído (530 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ 255,9.

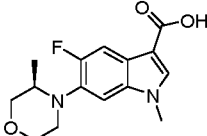
Paso 3

A una solución sometida a agitación de 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indol-3-carbaldehído (330 mg, 1,29 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva (3*S*)-3-metilmorfolina (391 mg, 3,87 mmol), Pd₂(dba)₃ (236 mg, 0,258 mmol), *t*BuXphos (219 mg, 0,515 mmol) y Cs₂CO₃ (1,26 g, 3,87 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó a dicha temperatura durante 12 h. La mezcla se enfrió a y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 70%) en 25 min para dar 5-fluoro-1-metil-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]indol-3-carbaldehído (82,0 mg, 23% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ 277,1.

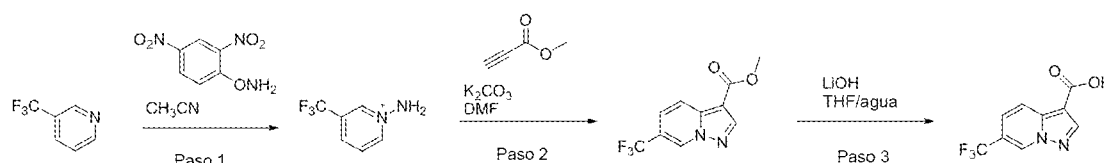
Paso 4

A una solución sometida a agitación de 5-fluoro-1-metil-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]indol-3-carbaldehído (82,0 mg, 0,297 mmol) en THF (5,0 ml) y *t*-BuOH (1,5 ml) se le agregaron de manera consecutiva 2-metilbut-2-eno (208 mg, 250 µl, 2,97 mmol) y una solución de NaClO₂ (134 mg, 1,48 mmol) y NaH₂PO₄ (107 mg, 0,890 mmol) en agua (1,5 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 48 h antes de detener la reacción con NaHSO₃ acuoso saturado (10 ml). Se concentró la mezcla bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 70%) en 25 min para dar el ácido 5-fluoro-1-metil-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]indol-3-carboxílico (60,0 mg, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ 293,1.

Se prepararon otros Intermediarios Adicionales de la presente invención usando un procedimiento similar al que se divulga para el Intermediario ácido 36 a partir de los materiales correspondientes y en la siguiente tabla se dan los datos de su correspondiente caracterización.

ID	Estructura	LC-MS: <i>m/z</i> [M+H] ⁺
Intermediario ácido 37		293,1

Intermediario ácido 38



Paso 1

A una solución sometida a agitación de 3-(trifluorometil)piridina (3,00 g, 20,4 mmol) en CH₃CN (15,0 ml) se le agregó O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (4,90 g, 24,8 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 40 °C y se agitó a dicha temperatura durante 15 h. La mezcla se enfrió a y se concentró para dar 3-(trifluorometil)piridin-1-ilo-1-amina (8,00 g) como un sólido blanco, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 163,1.

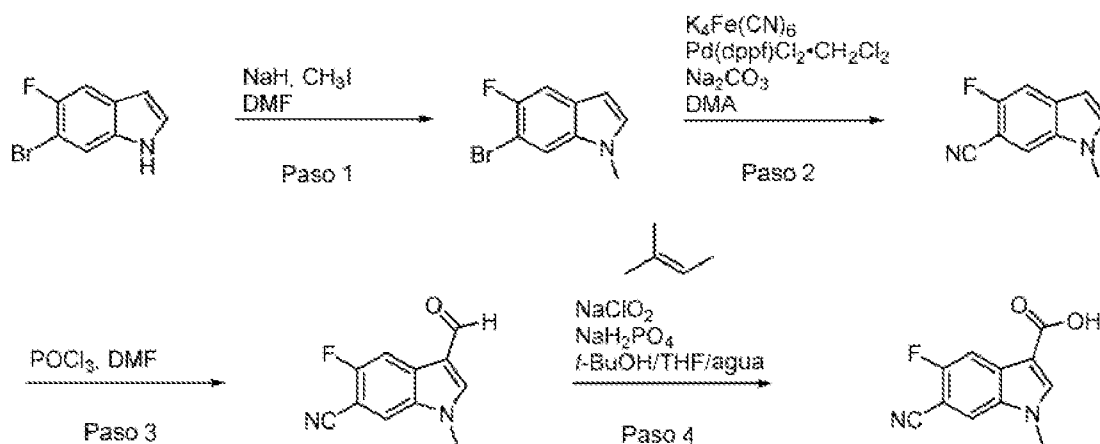
Paso 2

A una suspensión sometida a agitación de 3-(trifluorometil)piridin-1-ilo-1-amina (8,00 g, 49,0 mmol) en DMF (35,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva propiolato de metilo (1,80 g, 1,90 ml, 20,8 mmol) y K₂CO₃ (10,1 g, 73,0 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 2 h antes de detener la reacción con H₂O (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (150 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 30%) en 20 min para dar 6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (423 mg, 8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 245,1.

Paso 3

A una solución sometida a agitación de 6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (310 mg, 1,30 mol) en THF (5,0 ml) se le agregó LiOH acuoso (2,0 ml, 9,5 M, 19 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 72 h antes de diluirla con agua (50 ml) y luego se extrajo con éter dietílico (50 ml × 2). Se separó la fase acuosa, se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 6 y luego se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (290 mg, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 231,1.

Intermedio ácido 39



Paso 1

A una solución sometida a agitación de 6-bromo-5-fluoro-1H-indol (5,00 g, 23,4 mmol) en DMF (25,0 ml) se le agregó NaH (1,32 g, 60 % en peso, 30,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 10 min antes de que se agregara yodometano (3,65 g, 25,7 mmol, 1,60 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h antes de que se inactivara con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió con EtOAc/éter de petróleo (v/v = 2: 1, 20 ml) durante 2 h y se filtró para proporcionar 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indol (4,80 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 227,0.

Paso 2

A una solución sometida a agitación de 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indol (2,20 g, 9,65 mmol) en DMA (25,0 ml) se le agregaron secuencialmente K₄Fe(CN)₆ (2,04 g, 4,82 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (197 mg, 0,241 mmol) y Na₂CO₃ (1,12 g, 10,6 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se calentó a 120 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre

gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc del 0 al 50 %) en 25 min para dar 5-fluoro-1-metil-indolo-6-carbonitrilo (1,20 g, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 175,1.

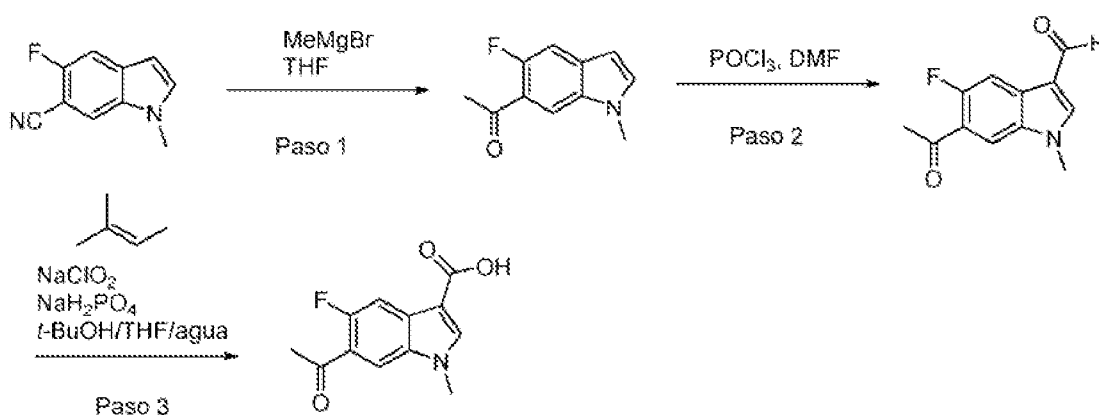
Paso 3

Una solución de tricloruro de fosforilo (1,10 g, 7,20 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min antes de que se agregara una solución de 5-fluoro-1-metil-indolo-6-carbonitrilo (1,14 g, 6,55 mmol) en DMF (15,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 h antes de que se vertiera en NaHCO_3 ac. saturado (20 ml) y se agitó a esa temperatura durante 2 h. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 5-fluoro-3-formil-1-metil-indolo-6-carbonitrilo (1,00 g, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 203,1.

Paso 4

A una suspensión sometida a agitación de 5-fluoro-3-formil-1H-indolo-6-carbonitrilo (2,50 g, 13,3 mmol) en THF (40,0 ml) y *t*-BuOH (10,0 ml) se le agregaron secuencialmente 2-metilbut-2-eno (7,45 g, 106 mmol, 11,3 ml) y una solución de NaClO_2 (4,81 g, 53,2 mmol) y NaH_2PO_4 (8,29 g, 53,2 mmol) en agua (40,0 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 25 °C y se agitó a esa temperatura durante 48 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 6-ciano-5-fluoro-1H-indolo-3-carboxílico (2,00 g, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 219,1.

Intermedio ácido 40



Paso 1

A una solución sometida a agitación de 5-fluoro-1-metil-indolo-6-carbonitrilo (500 mg, 2,87 mmol) en THF (5,0 ml) se le agregó MeMgBr (3,83 ml, 3,0 M en THF2-MeTHF, 11,5 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se calentó a 40 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc del 0 al 50 %) en 20 min para dar 1-(5-fluoro-1-metil-indol-6-il)etanona (482 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 192,1.

Paso 2

Una solución de tricloruro de fosforilo (425 mg, 2,77 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min antes de que se agregara una solución de 1-(5-fluoro-1-metil-indol-6-il)etanona (482 mg, 2,52 mmol) en DMF (10,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 h antes de que se vertiera en NaHCO_3 ac. saturado (20 ml) y se agitó a 25 °C durante 2 h. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 6-acetil-5-fluoro-1-metil-indolo-3-carbaldehído (480 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 220,1.

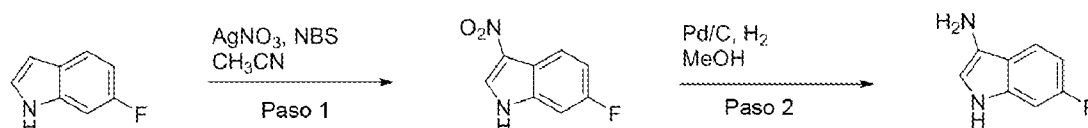
Paso 3

A una suspensión sometida a agitación de 6-acetil-5-fluoro-1-metil-indolo-3-carbaldehído (480 mg, 2,19 mmol) en THF (8,0 ml) y *t*-BuOH (2,0 ml) se le agregaron secuencialmente 2-metilbut-2-eno (1,23 g, 17,5 mmol, 1,80 ml) y una

solución de NaClO_2 (792 mg, 8,76 mmol) y NaH_2PO_4 (1,37 g, 8,76 mmol) en agua (8,0 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 25 °C y se agitó a esa temperatura durante 48 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (con MeOH del 0 al 10 %) en 20 min para dar ácido 6-acetil-5-fluoro-1-metilindolo-3-carboxílico (410 mg, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236,1.

Intermediarios amina

Intermediario Amina 1



Paso 1

A una solución sometida a agitación de AgNO_3 (1,70 g, 10,0 mmol) en CH_3CN (50,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva NBS (1,78 g, 10,0 mmol) y una solución de 6-fluoro-1H-indol (1,35 g, 10,0 mmol) en CH_3CN (10,0 ml) a 80 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 2 h antes de enfriarla a 25 °C y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 1% a 26%) en 25 min para dar 6-fluoro-3-nitro-1H-indol (440 mg, 24% de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 181,0.

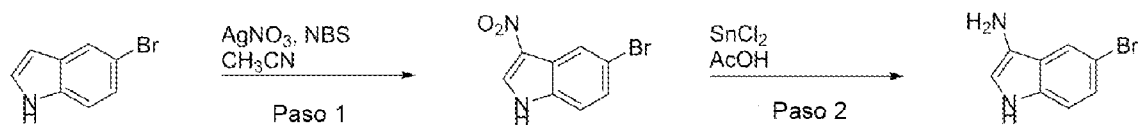
Paso 2

A una solución sometida a agitación de 6-fluoro-3-nitro-1H-indol (35,0 mg, 0,194 mmol) en MeOH (6,0 ml) se le agregó Pd/C (20,6 mg, 10% en peso, 0,0194 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) a dicha temperatura durante 2 h antes de filtrar a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 6-fluoro-1H-indol-3-amina (23,3 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 151,1.

Se prepararon otros Intermediarios Adicionales de la presente invención usando un procedimiento similar que se divulga para el Intermediario Amina 1 a partir de los materiales correspondientes y en la siguiente tabla se dan los datos de su correspondiente caracterización.

ID	Estructura	LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
Intermediario Amina 2		151,1
Intermediario Amina 3		151,1
Intermediario Amina 4		201,1
Intermediario Amina 5		191,1

Intermediario Amina 6



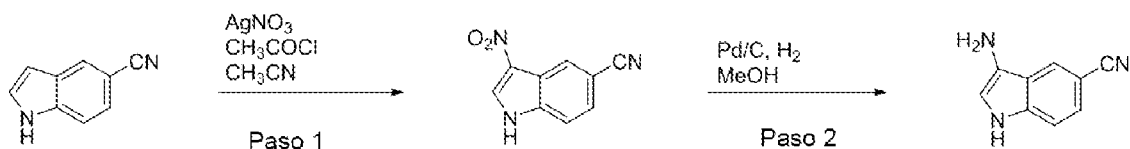
Paso 1

- 5 A una solución sometida a agitación de NBS (1,40 g, 7,60 mmol) en CH₃CN (50,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva AgNO₃ (1,30 g, 7,60 mmol) y una solución de 5-bromo-1H-indol (1,50 g, 7,60 mmol) en CH₃CN (5,0 ml) a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 3 h antes de enfriarla a 25 °C y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 1% a 56%) en 20 min para dar 5-bromo-1H-indol-3-nitro (700 mg, 38% de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 241,1.

Paso 2

- 15 A una solución sometida a agitación de 5-bromo-3-nitro-1H-indol (100 mg, 0,414 mmol) en AcOH (2,0 ml) se le agregó SnCl₂ (78,7 mg, 0,415 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 85 °C y se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró bajo presión reducida para dar 5-bromo-1H-indol-3-amina (80,0 mg, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 211,1.

20 Intermediario Amina 7



Paso 1

- 25 A una solución sometida a agitación de 1H-indol-5-carbonitrilo (2,00 g, 14,1 mmol) y AgNO₃ (2,63 g, 15,5 mmol) en CH₃CN (40,0 ml) se le agregó lentamente una solución de cloruro de acetilo (1,21 g, 0,942 ml, 15,5 mmol) en CH₃CN (10,0 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 1 h antes de detener la reacción con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en éter de petróleo / EtOAc = 1,5:1 (30 ml) y se filtró para obtener 3-nitro-1H-indol-5-carbonitrilo (2,20 g, 84% de rendimiento) como un sólido de color anaranjado. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 188,0.

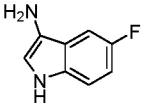
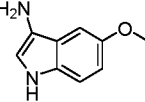
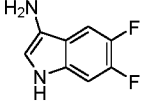
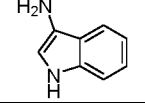
Paso 2

- 35 A una solución de 3-nitro-1H-indol-5-carbonitrilo (60,0 mg, 0,321 mmol) en MeOH (5,0 ml) se le agregó Pd/C (13,0 mg, 10% en peso, 0,012 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) a dicha temperatura durante 2 h antes de filtrar a través de un lecho de Celite. El filtrado se trató con HCl (2,0 M en EtOAc, 10 ml) a 25 °C, se agitó a dicha temperatura durante 10 min y se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de 3-amino-1H-indol-5-carbonitrilo (61,4 mg, 99% de rendimiento) como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 158,1.

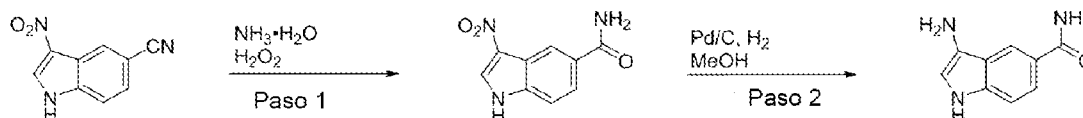
- 45 Se prepararon otros Intermediarios Adicionales de la presente invención usando un procedimiento similar que se divulga para el Intermediario Amina 7 a partir de los materiales correspondientes y en la siguiente tabla se dan los datos de su correspondiente caracterización.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario Amina 8	 <chem>Nc1c(Cl)c(F)ccc2c1c[nH]2</chem>	185,0

(continuación)

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario Amina 9		151,1
Intermediario Amina 10		163,1
Intermediario Amina 11		169,0
Intermediario Amina 12		133,0

Intermediario Amina 13



5

Paso 1

10 A una solución sometida a agitación de 3-nitro-1H-indol-5-carbonitrilo (190 mg, 1,00 mmol) en $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3,0 ml) se le agregó peróxido de hidrógeno (653 mg, 30% en peso, 5,70 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 16 h antes de detener la reacción con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 100%) en 25 min para dar 3-nitro-1H-indol-5-carboxamida (200 mg, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 206,1.

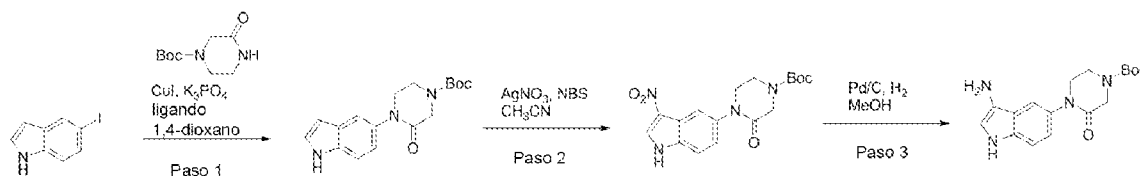
15

Paso 2

20 A una solución sometida a agitación de 3-nitro-1H-indol-5-carboxamida (200 mg, 0,974 mmol) en MeOH (10,0 ml) se le agregó Pd/C (50,0 mg, 10% en peso, 0,0472) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) a dicha temperatura durante 16 h antes de filtrar a través de un lecho de Celite. El filtrado se trató con HCl (1,0 ml, 4,0 M en 1,4-dioxano) y se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de 3-amino-1H-indol-5-carboxamida (150 mg, 88%) como un sólido negro, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 176,1.

25

Intermediario Amina 14



30 Paso 1

35 A una solución sometida a agitación de 5-yodo-1H-indol (1,00 g, 4,11 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (1,24 g, 6,17 mmol), (1R,2R)-N,N'-Dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (234 mg, 1,65 mmol), CuI (156 mg, 0,822 mmol) y K_3PO_4 (2,62 g, 12,3 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 110 °C y se agitó a dicha temperatura durante 4 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 100%) en 25 min para dar 4-(1H-indol-5-il)-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (230 mg, 17% de rendimiento)

como un sólido blanco. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 316,1.

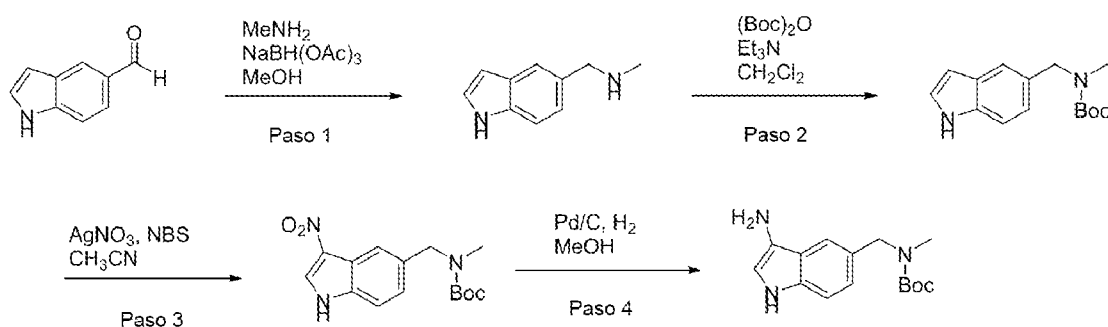
Paso 2

- 5 A una solución sometida a agitación de NBS (129 mg, 0,729 mmol) en CH_3CN (5,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva $AgNO_3$ (123 mg, 0,729 mmol) y una solución de 4-(1H-indol-5-il)-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (230 mg, 0,729 mmol) en CH_3CN (3,0 ml) a 80 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 3 h antes de enfriarla a 25 °C, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 100%) en 25 min para dar 4-(3-nitro-1H-indol-5-il)-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (50,0 mg, 19% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 305,0.

Paso 3

- 15 A una suspensión de 4-(3-nitro-1H-indol-5-il)-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (50,0 mg, 0,138 mmol) en MeOH (5,0 ml) se le agregó Pd/C (14,7 mg, 10% en peso, 0,0139 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) durante 8 h antes de filtrar a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 4-(3-amino-1H-indol-5-il)-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (45,0 mg) como un sólido negro, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 331,2.

Intermediario Amina 15



25

Paso 1

- A una solución sometida a agitación de 1H-indol-5-carbaldehído (1,00 g, 6,89 mmol) en MeOH (10,0 ml) se le agregó MeNH₂ (1,43 g, 30% en peso en MeOH, 13,8 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 30 min antes de agregar NaBH(OAc)₃ (1,59 g, 7,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h antes de detener la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La mezcla que se obtuvo como resultado se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El solvente se evaporó al vacío para dar 1-(1H-indol-5-il)-N-metilmetanamina (1,01 g, 91% de rendimiento) como un sólido marrón, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 161,0.

Paso 2

- 40 A una solución sometida a agitación de 1-(1H-indol-5-il)-N-metilmetanamina (1,00 g, 6,25 mmol) en CH_2Cl_2 (20,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva (Boc)₂O (1,36 g, 1,44 ml, 6,25 mmol) y Et₃N (632 mg, 869 µl, 6,25 mmol) a 0 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 1 h antes de detener la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La mezcla que se obtuvo como resultado se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 60%) en 20 min para dar ((1H-indol-5-il)metil) (metil) carbamato de *ter*-butilo (1,30 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 205,0.

Paso 3

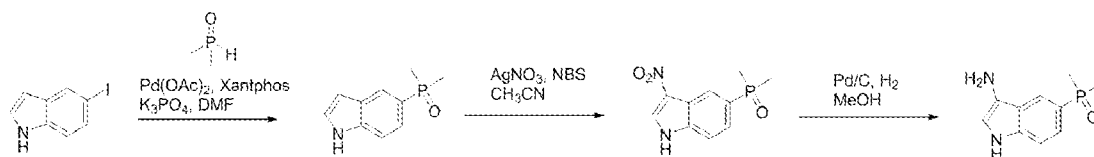
- 50 A una solución sometida a agitación de NBS (822 mg, 4,62 mmol) en CH_3CN (20,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva $AgNO_3$ (785 mg, 4,62 mmol) y una solución de ((1H-indol-5-il)metil) (metil) carbamato de *ter*-butilo (1,20 g, 4,62 mmol) en CH_3CN (5,0 ml) a 80 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25°C, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 50%) en 25 min para dar metil ((3-nitro-1H-indol-5-il)metil) carbamato de *ter*-butilo (276 mg, 20% de rendimiento) como un sólido

amarillo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 250,9.

Paso 4

- 5 A una suspensión de 4-(3-nitro-1H-indol-5-il)-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (250 mg, 0,820 mmol) en MeOH (10,0 ml) se le agregó Pd/C (43,5 mg, 10% en peso, 0,041 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) durante 8 h antes de filtrar a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar ((3-amino-1H-indol-5-il)metil) (metil) carbamato de *ter*-butilo (145 mg, 64% de rendimiento) como un sólido negro, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 276,9.

Intermediario Amina 16



Paso 1

- 15 A una solución sometida a agitación de 5-yodo-1H-indol (500 mg, 2,00 mmol) en DMF (10,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva óxido de dimetilfosfina (176 mg, 2,20 mmol), Pd(OAc)₂ (92,3 mg, 0,411 mmol), Xantphos (476 mg, 0,822 mmol) y K₃PO₄ (1,30 g, 6,10 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 120 °C y se agitó a dicha temperatura durante 12 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (con MeOH de 0 a 5%) en 15 min para dar 5-dimetilfosforil-1H-indol (200 mg, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 194,1.

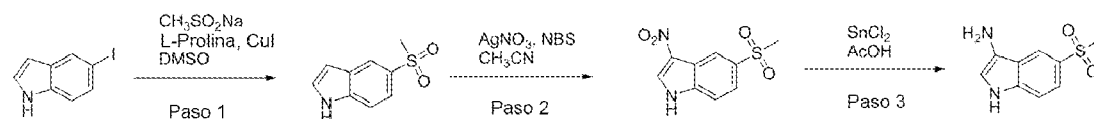
Paso 2

- 20 A una solución sometida a agitación de NBS (184 mg, 1,04 mmol) en CH₃CN (5,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva AgNO₃ (175 mg, 1,00 mmol) y una solución de 5-dimetilfosforil-1H-indol (200 mg, 1,40 mmol) en CH₃CN (2,0 ml) a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h antes de enfriarla a 25 °C y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó en agua (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (20 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/petróleo (con EtOAc de 0 a 56%) en 20 min para dar 5-dimetilfosforil-3-nitro-1H-indol (35,0 mg, 14% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 239,1.

Paso 3

- 30 A una solución sometida a agitación de 5-dimetilfosforil-3-nitro-1H-indol (65,0 mg, 0,272 mmol) en MeOH (5,0 ml) se le agregó Pd/C (50,0 mg, 10% en peso, 0,0472 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) a 25 °C durante 16 h antes de filtrar. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 5-dimetilfosforil-1H-indol-3-amina (40,0 mg, 71% de rendimiento) como un sólido marrón, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 209,1.

Intermediario Amina 17



Paso 1

- 50 A una solución sometida a agitación de 5-yodo-1H-indol (1,50 g, 6,17 mmol) en DMSO (10,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva metanosulfonato de sodio (819 mg, 8,02 mmol), CuI (235 mg, 1,23 mmol) y L-prolina (284 mg, 2,47 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 110 °C y se agitó a dicha temperatura durante 24 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se detuvo la reacción con NH₄Cl (35 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con

EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 30%) en 20 min para dar 5-metilsulfonil-1H-indol (550 mg, 46% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 196,0.

Paso 2

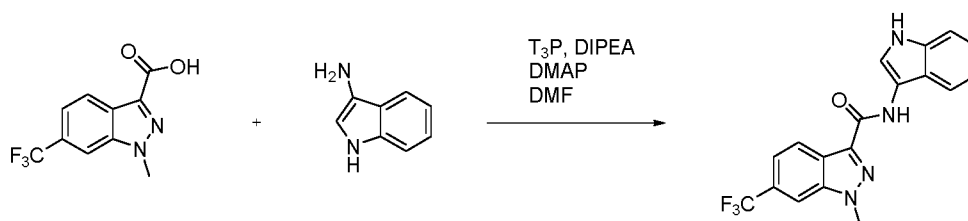
A una solución sometida a agitación de NBS (638 mg, 3,59 mmol) en CH_3CN (20,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva $AgNO_3$ (609 mg, 3,59 mmol) y una solución de 5-metilsulfonil-1H-indol (700 mg, 3,59 mmol) en CH_3CN (5,0 ml) a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h antes de enfriarla a 25 °C y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 1% a 16%) en 20 min para dar 5-metilsulfonil-3-nitro-1H-indol (550 mg, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 241,0.

Paso 3

A una solución sometida a agitación de 5-metilsulfonil-3-nitro-1H-indol (99,6 mg, 0,414 mmol) en HOAc (2,0 ml) se le agregó $SnCl_2$ (78,7 mg, 0,414 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 85 °C y se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró bajo presión reducida para dar 5-metilsulfonil-1H-indol-3-amina (50,0 mg, 58%) como un sólido amarillo, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 211,0.

Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1

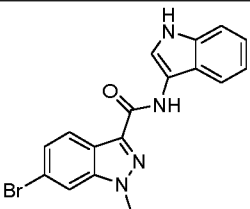
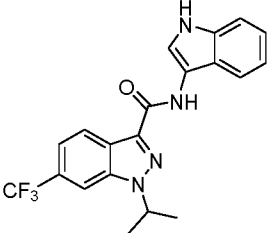
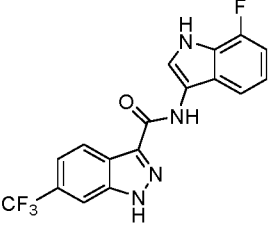
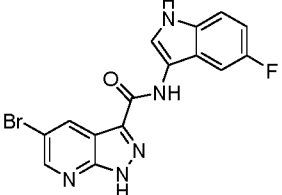
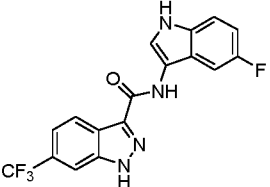
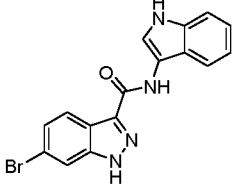
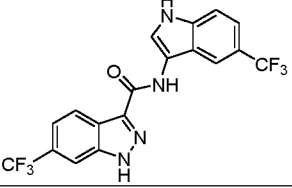
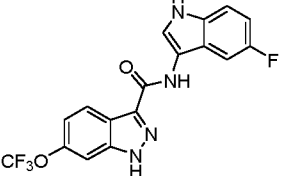


A una solución sometida a agitación de ácido 1-metil-6-(trifluorometil)indazol-3-carboxílico (22,0 mg, 0,0901 mmol) en DMF (3,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva T_3P (115 mg, 50% en peso en EtOAc, 0,180 mmol), DMAP (2,2 mg, 0,018 mmol), DIPEA (35 mg, 48 μ l, 0,27 mmol) y 1H-indol-3-amina (13,1 mg, 0,0991 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 40 °C y se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH_3CN /agua (con CH_3CN de 45% a 75%) en 8 min para dar N-(1H-indol-3-il)-1-metil-6-(trifluorometil)indazol-3-carboxamida (9,0 mg, 28% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 359,1.

Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar que se divulga para el Ejemplo de síntesis 1 y en la siguiente tabla se presentan los datos de su correspondiente caracterización.

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
2		345,1
3		369,0

(continuación)

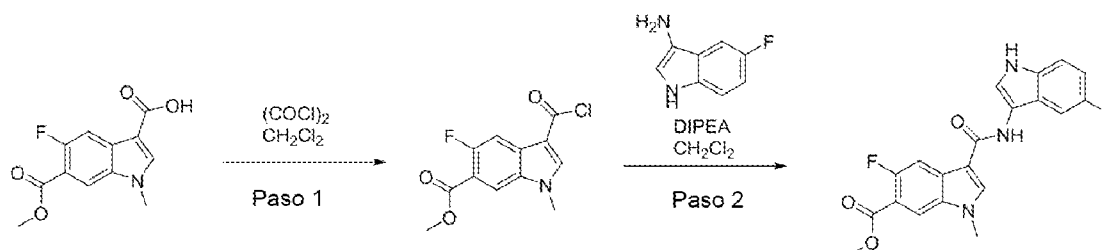
Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
4		369,0
5		387,1
6		363,7
7		374,7
8		363,1
9		355,7
10		413,1
11		379,0

(continuación)		
Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
12		363,0
13		373,1
14		319,0
15		423,1
16		361,1
17		381,7
18		358,1
19		344,0

(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
20		376,0
21		434,1
22		377,1
23		329,0
24		373,0

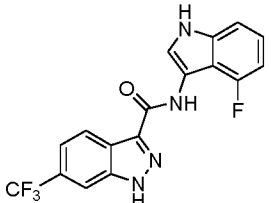
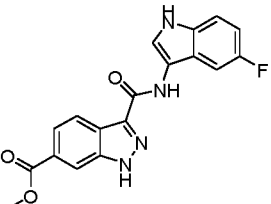
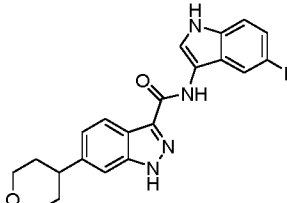
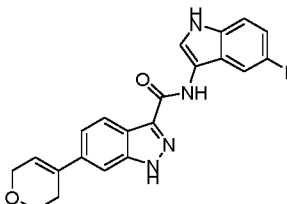
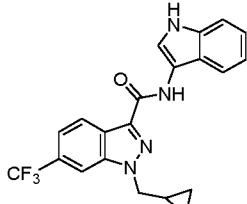
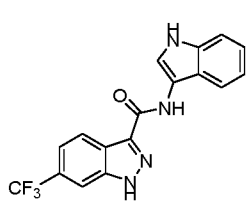
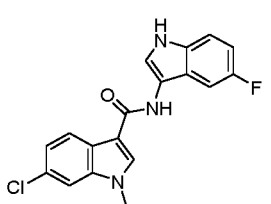
Ejemplo 25



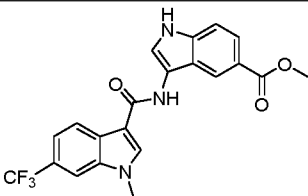
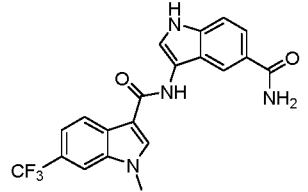
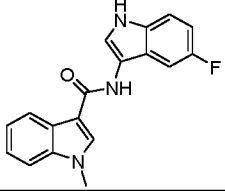
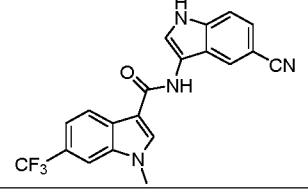
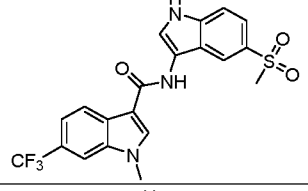
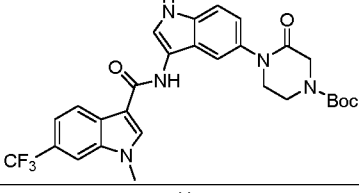
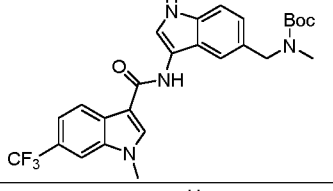
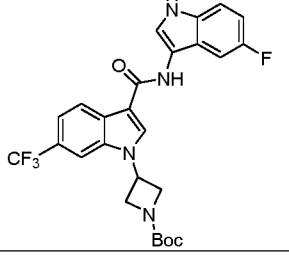
5

A una suspensión sometida a agitación de ácido 5-fluoro-6-metoxicarbonil-1-metil-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,597 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva dicloruro de oxalilo (227 mg, 151 µl, 1,79 mmol) y DMF (19,0 mg, 20,0 µl, 0,260 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 1 h antes de concentrar al vacío para obtener el cloruro de acilo crudo. A una solución sometida a agitación de 5-fluoro-1H-indol-3-amina (100 mg, 0,667 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva DIPEA (287 mg, 367 µl, 2,23 mmol) y el cloruro de acilo que se preparó antes a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 16 h antes de detener la reacción con agua (30 ml) y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 50%) en 25 min para dar 5-fluoro-3-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)carbamoil]-1-metil-indol-6-carboxilato de metilo (200 mg, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 384,1.

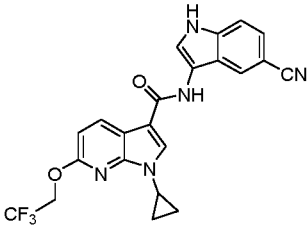
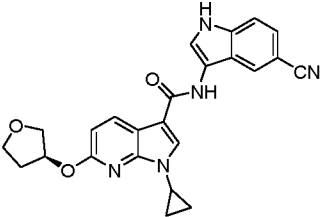
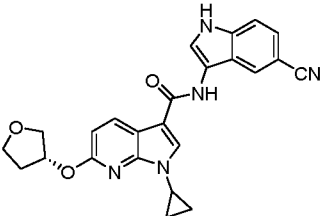
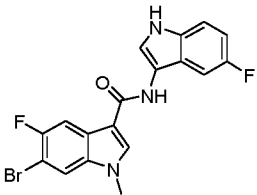
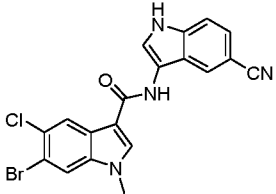
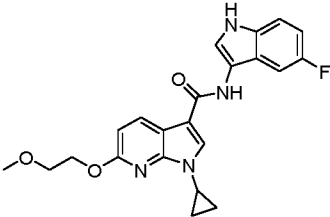
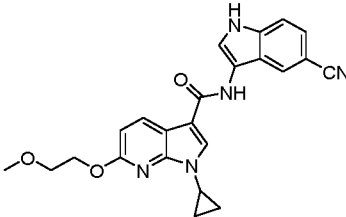
Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar que se divulga para el Ejemplo de síntesis 25 y en la siguiente tabla se presentan los datos de su correspondiente caracterización.

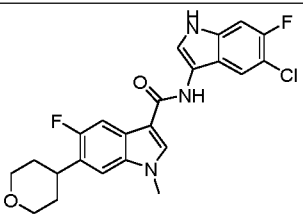
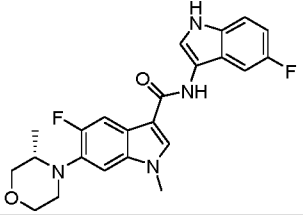
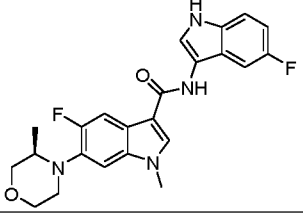
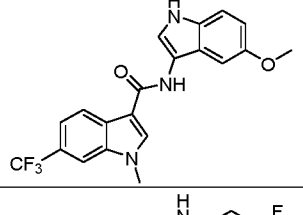
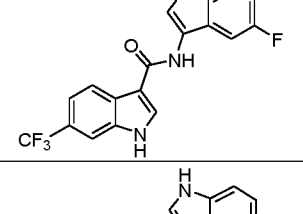
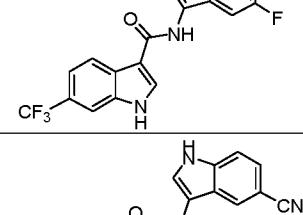
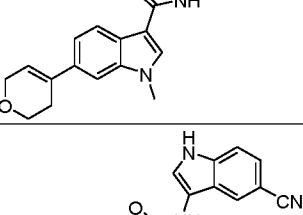
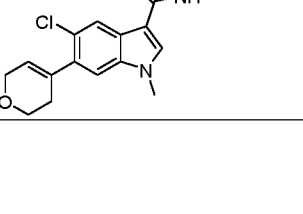
Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
26		363,0
27		353,1
28		379,1
29		377,1
30		399,4
31		345,1
32		342,0

(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
33		416,1
34		401,1
35		308,3
36		383,0
37		436,0
38		500,0
39		445,8
40		517,0

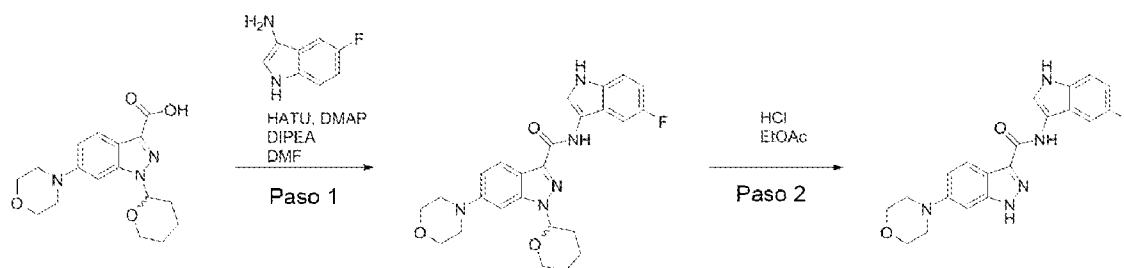
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
41		440,0
42		428,1
43		428,1
44		404,1
45		427,0
46		409,1
47		416,1

(continuación)		
Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
48		444,1
49		425,1
50		425,1
51		388,1
52		380,0
53		362,1
54		397,1
55		431,0

(continuación)		
Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
56		344,0
57		373,1
58		391,0
59		391,0

Ejemplo 60



5 Paso 1

A una solución sometida a agitación de ácido 6-morfolino-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-carboxílico (60,0 mg, 0,181 mmol) en DMF (3,0 ml) se le agregó DMAP (2,2 mg, 0,018 mmol), DIPEA (94,1 mg, 120 μ l, 0,728 mmol), HATU (208 mg, 0,543 mmol) y 5-fluoro-1H-indol-3-amina (32,6 mg, 0,217 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 1 h antes de detener la reacción con agua (10 ml) y luego se extrajo con EtOAc (15 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo = 1:2) para dar N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-morfolino-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-carboxamida (40,0 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 464,1.

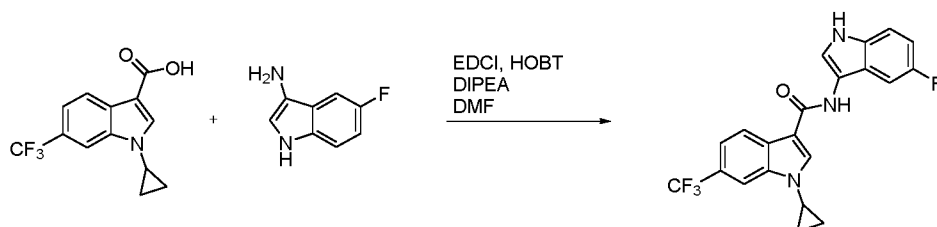
15 Paso 2

A una solución sometida a agitación de N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-morfolino-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-carboxamida (40,0 mg, 0,0863 mmol) en EtOAc (2,0 ml) se le agregó HCl (1,0 ml, 1,0 M en EtOAc, 1,0 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 36 h antes de concentrar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN/agua (con CH₃CN de 25% a 55%) en 8 min para dar N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-morfolino-1H-indazol-3-carboxamida (7,0 mg, 19% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 380,1.

25 Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar que se divulga para el Ejemplo de síntesis 60 y en la siguiente tabla se presentan los datos de su correspondiente caracterización.

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
61		351,1
62		388,1
63		313,8
64		312,8
65		312,8
66		363,1

Ejemplo 67



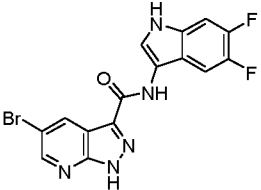
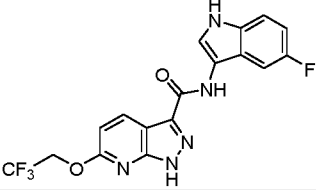
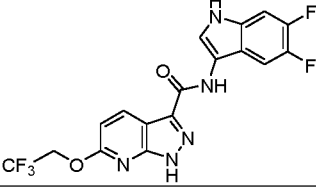
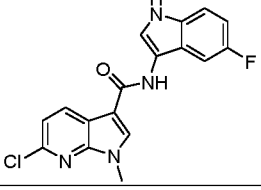
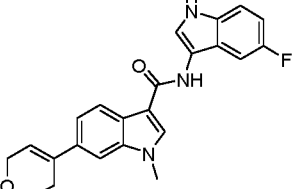
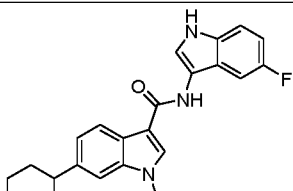
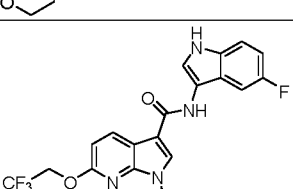
5

A una solución sometida a agitación de ácido 1-ciclopropil-6-(trifluorometil)indol-3-carboxílico (120 mg, 0,446 mmol) en DMF (5,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva y clorhidrato de 5-fluoro-1H-indol-3-amina (108 mg, 0,579 mmol), EDCI (256 mg, 1,34 mmol), HOBT (181 mg, 1,34 mmol) y DIPEA (461 mg, 590 μ l, 3,57 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 12 h antes de detener la reacción con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc de 0 a 50%) en 25 min para dar un producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN/agua (con CH₃CN de 50% a 80%) en 8 min para dar 1-ciclopropil-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-(trifluorometil)indol-3-carboxamida (90,0

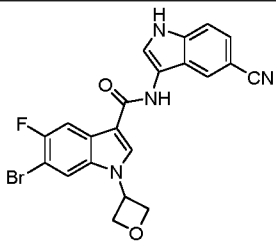
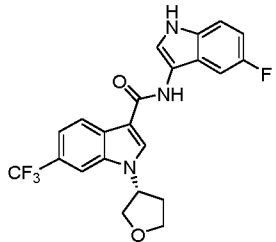
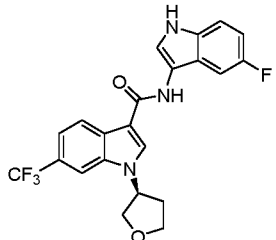
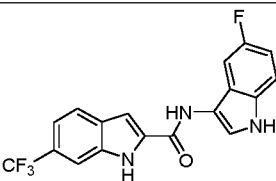
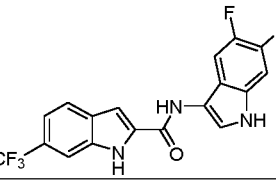
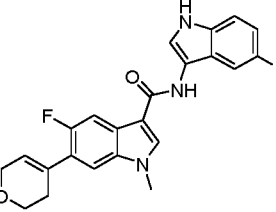
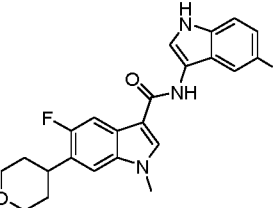
mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 402,0.

Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar que se divulga para el Ejemplo de síntesis 67 y en la siguiente tabla se presentan los datos de su correspondiente caracterización.

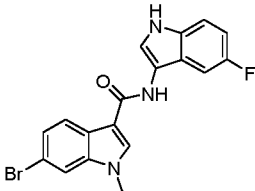
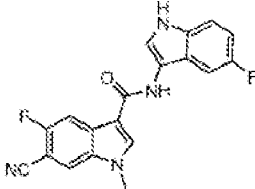
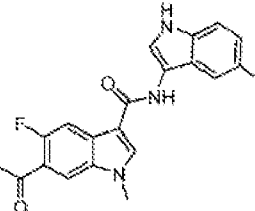
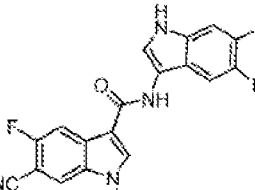
5

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
68		392,1
69		394,0
70		412,0
71		343,0
72		390,1
73		392,1
74		407,0

(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
75		453,1
76		432,0
77		432,0
78		362,0
79		380,0
80		408,0
81		410,1

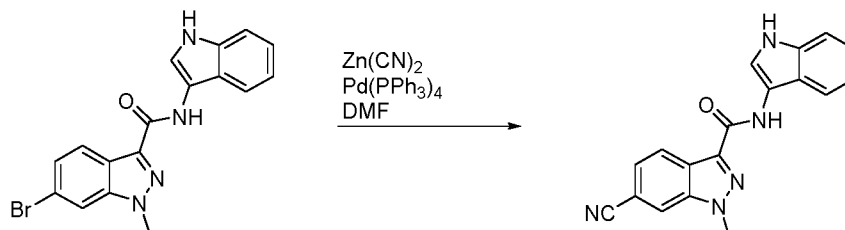
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
82		386,0
83		351,1
84		368,1
85		369,1

Transformaciones posteriores a la amidación

Ejemplo 86

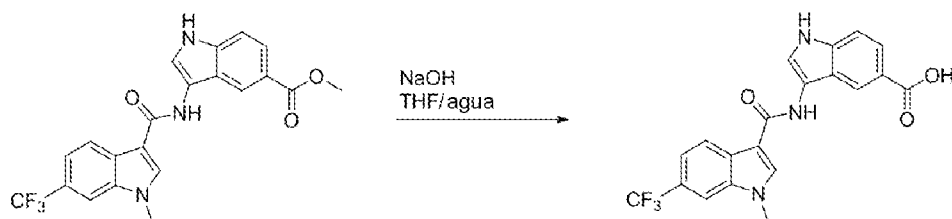
5



A una solución sometida a agitación de 6-bromo-N-(1H-indol-3-il)-1-metil-indazol-3-carboxamida (27,0 mg, 0,0731 mmol) en DMF (3,0 ml) se le agregaron $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (20,0 mg, 0,170 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10,0 mg, 0,00865 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 110 °C y se agitó a dicha temperatura durante 12 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se vertió en agua (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH_3CN /agua (con CH_3CN de 45% a 75%) en 8 min para dar 6-ciano-N-(1H-indol-3-il)-1-metil-indazol-3-carboxamida (5,8 mg, 23% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 316,1.

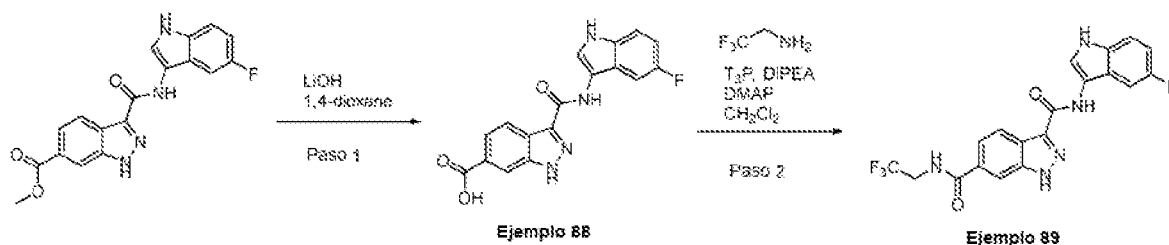
15

Ejemplo 87



A una solución sometida a agitación de 3-[[1-metil-6-(trifluorometil)indol-3-carbonil]amino]-1H-indol-5-carboxilato de metilo (50,0 mg, 0,120 mmol) en THF (2,0 ml) se le agregó NaOH acuoso (1,0 ml, 0,6 M, 0,60 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 16 h antes de acidificarla con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 4 y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN/agua (con CH₃CN de 35% a 65%) en 8 min para dar el ácido 3-[[1-metil-6-(trifluorometil)indol-3-carbonil]amino]-1H-indol-5-carboxílico (14,4 mg, 29% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 402,1.

Ejemplos 88-89



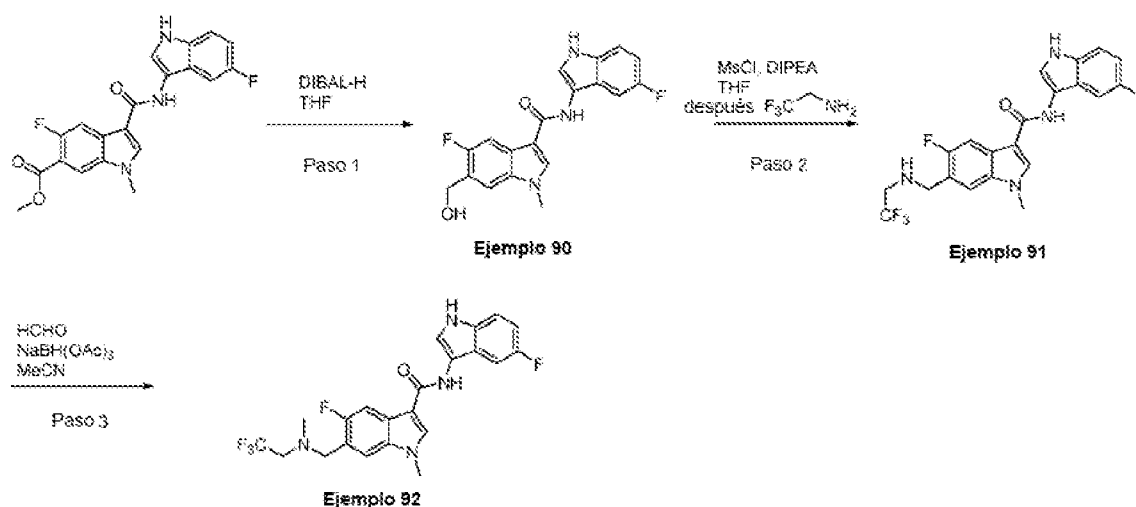
Paso 1, Ejemplo 88

A una solución sometida a agitación de 3-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)carbamoil]-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (41,0 mg, 0,116 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se le agregó una solución de LiOH acuoso (700 µl, 1,0 M, 0,700 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 50 °C y se agitó a dicha temperatura durante 30 min. La mezcla se enfrió a y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Se separó la fase acuosa y se acidificó con HCl acuoso (1,0 M) a pH = 3 y se extrajo con EtOAc (15 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el ácido 3-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)carbamoil]-1H-indazol-6-carboxílico (32 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 339,0.

Paso 2, Ejemplo 89

A una solución sometida a agitación de ácido 3-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)carbamoil]-1H-indazol-6-carboxílico (28,0 mg, 0,0828 mmol) en CH₂Cl₂ (4,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva DIPEA (49,0 mg, 62,7 µl, 0,379 mmol), DMAP (3,0 mg, 0,025 mmol), T₃P (124 mg, 50% en peso en EtOAc, 0,195 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanolamina (13,0 mg, 0,131 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 40 °C y se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se detuvo la reacción con agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo = 1:2) para dar N-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3,6-dicarboxamida (10,4 mg, 30% de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 420,0.

Ejemplos 90-92



Paso 1, Ejemplo 90

- 5 A una solución sometida a agitación de 5-fluoro-3-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)carbamoyl]-1-metil-indol-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,0521 mmol) en THF (8,0 ml) se le agregó DIBAL-H (2,09 ml, 1,0 M en THF, 2,09 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 16 h antes de detener la reacción con tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (10,0 ml), se diluyó con EtOAc (20 ml), y se agitó a 25 °C durante 30 min. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
- 10 secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (con MeOH de 0 a 15%) en 20 min para dar 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-(hidroximetil)-1-metil-indol-3-carboxamida (60,0 mg, 33% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 356,1.

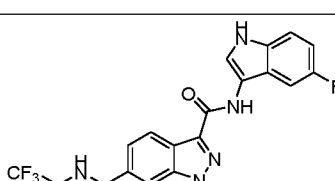
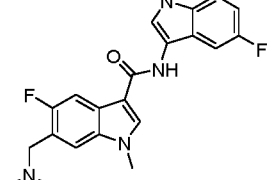
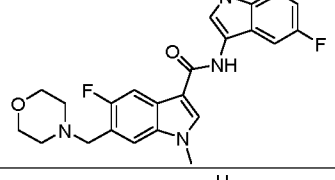
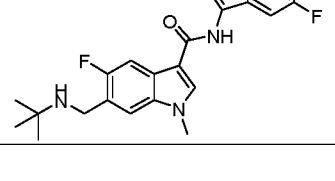
15 Paso 2, Ejemplo 91

- A una solución sometida a agitación de 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-(hidroximetil)-1-metil-indol-3-carboxamida (50,0 mg, 0,140 mmol) en THF (2,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva DIPEA (42,7 mg, 54,6 µl, 0,422 mmol) y MsCl (24,2 mg, 16,3 µl, 0,211 mmol) a 0 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 25 °C y
- 20 se agitó a dicha temperatura durante 1 h. Se concentró la mezcla al vacío para obtener el metanosulfonato crudo como un aceite amarillo. Al metanosulfonato que se preparó anteriormente se le agregó 2,2,2-trifluoroetan-1-amina (177 mg, 140 µl, 1,79 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a dicha temperatura durante 16 h antes de detener la reacción con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El
- 25 residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN/agua (con CH₃CN de 18% a 28%) en 6 min para dar 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-6-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil]indol-3-carboxamida (7,4 mg, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 437,1.

Paso 3, Ejemplo 92

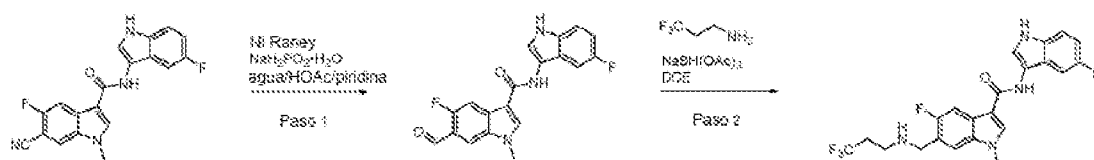
- 30 A una solución sometida a agitación de 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-6-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil]indol-3-carboxamida (10,0 mg, 0,0223 mmol) en MeCN (5,0 ml) se le agregaron secuencialmente formaldehído (69 mg, 2,3 mmol, 0,063 ml) y NaBH(OAc)₃ (14,6 mg, 0,0688 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 12 h antes de que se inactivara con NaHCO₃ ac. saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se
- 35 secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó primero por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc del 0 al 100 %) en 20 min y después por HPLC prep. eluyendo con CH₃CN/agua (con CH₃CN del 5 % al 95 %) en 10 min para dar 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-6-[[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]indol-3-carboxamida (3,0 mg, 29 % de
- 40 rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 451,7.

Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar que se divulga para el Ejemplo de síntesis 88 y en la siguiente tabla se presentan los datos de su correspondiente caracterización.

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
93		406,0
94		383,1
95		425,1
96		411,1

Ejemplo 97

5



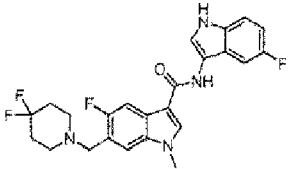
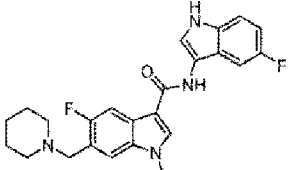
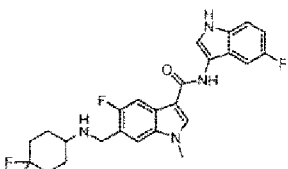
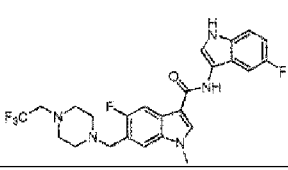
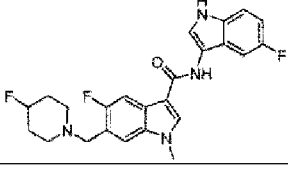
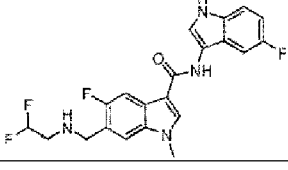
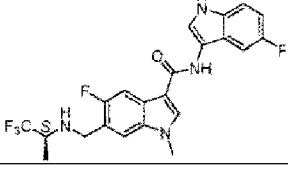
Paso 1

- 10 A una suspensión sometida a agitación de 6-ciano-5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-indolo-3-carboxamida (25,0 mg, 0,0714 mmol) en agua (3,0 ml), HOAc (3,0 ml) y piridina (6,0 ml) se le agregaron secuencialmente NaH₂PO₂·H₂O (14,8 mg, 143 mmol) y níquel Raney (30 mg, 0,36 mmol) a 25 °C. La mezcla se calentó a 45 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (con EtOAc del 0 al 100 %) en 20 min para dar 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-formil-1-metil-indolo-3-carboxamida (15 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 354,1.

20 Paso 2

- 25 A una solución sometida a agitación de 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-formil-1-metil-indolo-3-carboxamida (5,0 mg, 0,014 mmol) en DCE (2,0 ml) se le agregaron secuencialmente 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (25,0 mg, 0,221 mmol) y NaBH(OAc)₃ (28,1 mg, 0,133 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 12 h antes de que se inactivara con NaHCO₃ ac. saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep. eluyendo con CH₃CN/agua (con CH₃CN del 5 % al 95 %) en 10 min para dar 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-6-[(3,3,3-trifluoropropilamino)metil]indolo-3-carboxamida (2,0 mg, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 451,7.

Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento similar al que se divulga en el ejemplo de síntesis 97.

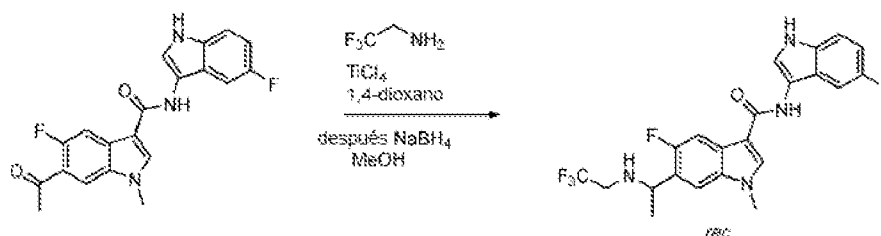
Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
98		459,7
99		423,8
100		473,7
101		506,7
102		441,8
103		419,7
104		451,7

(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
105		451,7
106		455,7

Ejemplo 107

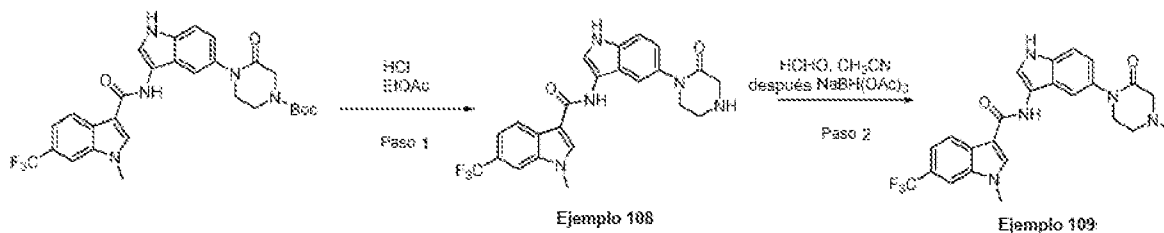
5



A una solución sometida a agitación de 6-acetil-5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-indolo-3-carboxamida (5,0 mg, 0,014 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le agregaron secuencialmente 2,2,2-trifluoroetanolamina (6,7 mg, 0,068 mmol, 5,4 μ l) and TiCl_4 (27 μ l, 1,0 M en CH_2Cl_2 , 0,027 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 3 h antes de que se filtrara. El filtrado se diluyó con metanol (2,0 ml) antes de que se agregara NaBH_4 (5,0 mg, 0,13 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 5 min antes de que se inactivara con NaHCO_3 ac. saturado (5,0 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep. eluyendo con CH_3CN /agua (con CH_3CN del 5 % al 95 %) en 10 min para dar *rac*-5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-6-[1-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]indolo-3-carboxamida (1,6 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 451,7.

Ejemplos 108 y 109

20



Paso 1, Ejemplo 108

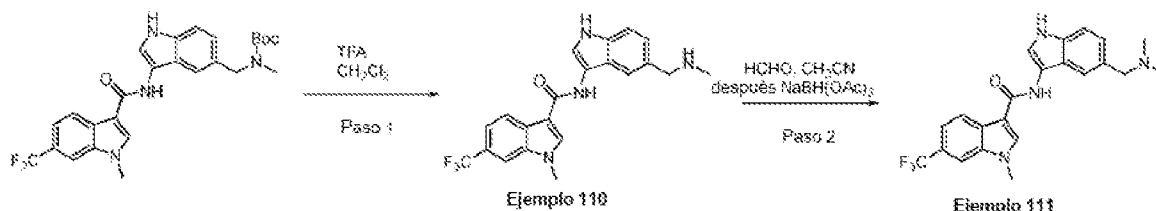
A una solución sometida a agitación de 4-[3-[[1-metil-6-(trifluorometil)indol-3-carbonil]amino]-1H-indol-5-il]-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (20,0 mg, 0,0360 mmol) en EtOAc (2,0 ml) se le agregó HCl (2,0 ml, 4,0 M en EtOAc, 8,0 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 2 h antes de concentrar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH_3CN /agua (con CH_3CN de 35% a 65%) en 8 min para dar 1-metil-N-[5-(2-oxopiperazin-1-il)-1H-indol-3-il]-6-(trifluorometil)indol-3-carboxamida (13,0 mg, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 456,0.

Paso 2, Ejemplo 109

A una solución sometida a agitación de 1-metil-N-[5-(2-oxopiperazin-1-il)-1H-indol-3-il]-6-(trifluorometil)indol-3-carboxamida (5,0 mg, 0,011 mmol) en CH_3CN (1,0 ml) se le agregó formaldehído acuoso (200 μ l, 37% en peso, 2,71

mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 2 h antes de agregar $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7,0 mg, 0,033 mmol). La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a 25 °C durante 3 h antes de detener la reacción con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y extraer con EtOAc (10 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH_3CN /agua (con CH_3CN de 5% a 95%) en 10 min para dar N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil]-1H-indazol-3-carboxamida (2,3 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,8.

Ejemplos 110 y 111



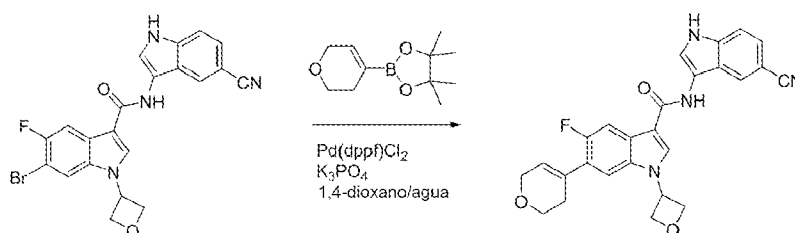
Paso 1, Ejemplo 110

A una solución sometida a agitación de metil((3-(1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carboxamido)-1H-indol-5-il)metil)carbamato de *ter*-butilo (17,0 mg, 0,0340 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) se le agregó TFA (307 mg, 200 μl , 2,69 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 2 h antes de concentrar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH_3CN /agua (con CH_3CN de 5% a 95%) en 10 min para dar 1-metil-N-(5-((metilamino)metil)-1H-indol-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carboxamida (10,0 mg, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401,8.

Paso 2, Ejemplo 111

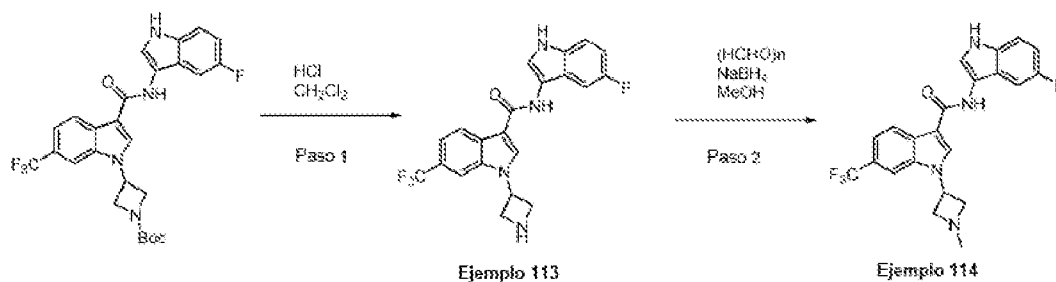
A una solución sometida a agitación de 1-metil-N-(5-((metilamino)metil)-1H-indol-3-il)-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carboxamida (5,0 mg, 0,013 mmol) en CH_3CN (1,0 ml) se le agregó formaldehído acuoso (200 μl , 37% en peso, 2,71 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 2 h antes de agregar $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8,0 mg, 0,0377 mmol). La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó a 25 °C durante 3 h antes de detener la reacción con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH_3CN /agua (con CH_3CN de 5% a 95%) en 10 min para dar N-(5-((dimetilamino)metil)-1H-indol-3-il)-1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-carboxamida (2,1 mg, 41% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415,8.

Ejemplo 112



A una solución sometida a agitación de 6-bromo-N-(5-ciano-1H-indol-3-il)-5-fluoro-1-(oxetan-3-il)indol-3-carboxamida (160 mg, 0,353 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) y agua (3,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (96,4 mg, 0,458 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25,8 mg, 0,0353 mmol) y K_3PO_4 (224 mg, 1,06 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 50 min. La mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH_3CN /agua (con CH_3CN de 35% a 65%) en 8 min para dar N-(5-ciano-1H-indol-3-il)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluoro-1-(oxetan-3-il)indol-3-carboxamida (22,0 mg, 14% de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,1.

Ejemplos 113 y 114



Paso 1, Ejemplo 113

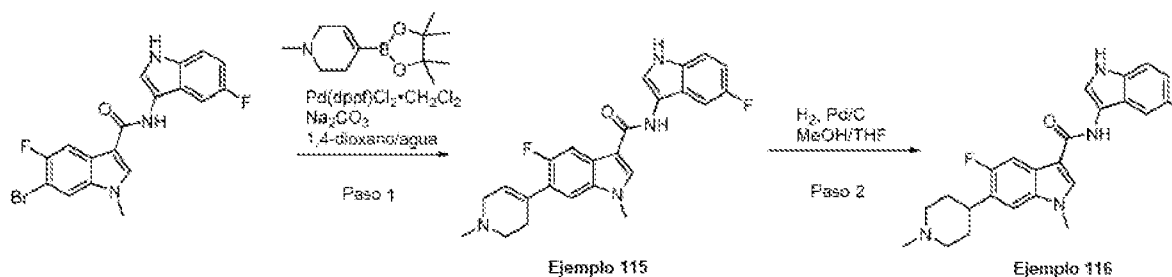
- 5 A una solución sometida a agitación de 3-[3-[(5-fluoro-1H-indol-3-il)carbamóil]-6-(trifluorometil)indol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (170 mg, 0,329 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se le agregó HCl (1,00 ml, 2,0 M en EtOAc, 2,00 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 2 h antes de concentrar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN/agua (con CH₃CN de 20% a 50%) en 8 min para dar 1-(azetidin-3-il)-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-(trifluorometil)indol-3-carboxamida (135 mg, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 417,1.

Paso 2, Ejemplo 114

- 15 A una solución sometida a agitación de 1-(azetidin-3-il)-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-6-(trifluorometil)indol-3-carboxamida (100 mg, 0,240 mmol) en MeOH (10,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva formaldehído (43,3 mg, 1,44 mmol) y NaBH₄ (109 mg, 2,88 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 48 h antes de detener la reacción con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (con MeOH de 0 a 10%) en 20 min para dar un producto crudo que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (EtOAc 100%) para dar N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-(1-metilazetidin-3-il)-6-(trifluorometil)indol-3-carboxamida (16,0 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 431,1.

Ejemplos 115 y 116

25



Paso 1, Ejemplo 115

- 30 A una solución sometida a agitación de 6-bromo-5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-indol-3-carboxamida (175 mg, 0,435 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) y agua (1,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina (173 mg, 0,779 mmol), Na₂CO₃ (137 mg, 1,30 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (70,7 mg, 0,086 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó a 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se detuvo la reacción con agua (15 ml). Los precipitados se recolectaron por filtración y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN/agua (con CH₃CN de 10% a 40%) en 8 min para dar 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)indol-3-carboxamida (65,0 mg, 36% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 421,1.

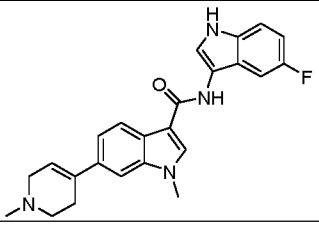
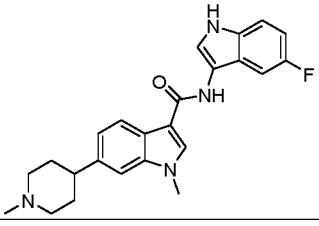
Paso 2, Ejemplo 116

- 45 A una solución de 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)indol-3-carboxamida (50,0 mg, 0,118 mmol) en MeOH (2,0 ml) y THF (2,0 ml) se le agregó Pd/C (5,0 mg, 10% en peso, 0,0047 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) a dicha temperatura durante 50 min antes de filtrar a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN/agua (con CH₃CN de 15% a 45%) en 8 min para dar 5-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-6-(1-metil-4-piperidil)indol-3-carboxamida (10,2 mg, 20% de rendimiento).

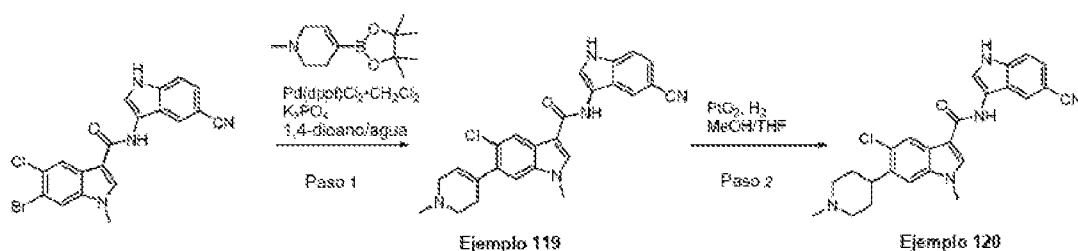
como un sólido amarillo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 423,1.

Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar que se divulga para el Ejemplo de síntesis 116 y en la siguiente tabla se presentan los datos de su correspondiente caracterización.

5

Ejemplo de síntesis	Estructura	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
117		403,0
118		405,1

Ejemplos 119 y 120



10

Paso 1, Ejemplo 119

A una solución sometida a agitación de 6-bromo-5-cloro-*N*-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)-1-metil-indol-3-carboxamida (140 mg, 0,327 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) y agua (2,0 ml) se le agregaron de manera consecutiva 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina (131 mg, 0,589 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (53,4 mg, 0,0655 mmol), K₃PO₄ (208 mg, 0,982 mmol) a 25 °C. La mezcla que se obtuvo como resultado se calentó hasta 100 °C y se agitó a dicha temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (15 ml). Los precipitados se recolectaron por filtración y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN/agua (con CH₃CN de 15% a 45%) en 8 min para dar 5-cloro-*N*-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)indol-3-carboxamida (93,1 mg, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 444,1.

20

Paso 2, Ejemplo 120

A una solución de 5-cloro-*N*-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6-(1-metil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)indol-3-carboxamida (70,0 mg, 0,157 mmol) en MeOH (2,0 ml) y THF (2,0 ml) se le agregó PtO₂ (3,6 mg, 0,016 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (en un globo) a dicha temperatura durante 20 h antes de filtrar a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN/agua con (CH₃CN de 22% a 32%) en 8 min para dar 5-cloro-*N*-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)-1-metil-6-(1-metil-4-piperidil)indol-3-carboxamida (1,5 mg, 2% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 446,1.

30

Ejemplo biológico 1

La desactivación de la vía de STING por los compuestos que se describen en la presente se midió usando células THP1. Las células THP1 (obtenidas de ATCC, N° Cat TIB-202) se mantuvieron en RPMI-1640 (Gibco, N° Cat 22400105), 10% de FBS, 1% de Pen-Strep, 2-mercaptoetanol 0,05 mM. Para la activación de STING, se usó 2'3'-cGAMP (PM 718,38, obtenido de Invivogen) y se preparó en medio RPMI-1640 libre de suero. Medio de crecimiento: RPMI-1640 (HEPES, glutamina), 10% de FBS, 1% de Pen-Strep, 2-mercaptoetanol 0,05 mM. Medio de ensayo:

35

RPMI-1640 (HEPES, glutamina), 0,5% de FBS. 2'3'-cGAMP: Disolver 2'3'-cGAMP hasta obtener una solución madre 10 mM en H₂O.

Ensayo informante con IFN β :

5 Las células se prepararon y sembraron a 100K, 90 μ l/pocillo con medio de ensayo en placas de cultivo celular (Greiner 655180). Los compuestos se agregaron a placas de cultivo tisular de 96 pocillos mediante Tecan D300e para una concentración final de 0,00137-3 μ M.

10 Se diluyeron soluciones madre de Lipo2000/3000 y 2'3'-cGAMP, respectivamente, medio RPMI-1640 libre de suero. Los compuestos 2'3'-cGAMP y Lipo diluidos (V/V = 1:1) se mezclaron y se dejaron asentar por 15 min a temperatura ambiente. Se transfirieron 10 μ l de 2,3-cGAMP/Lipofectamina (10 $\times$) a la placa de ensayo de 96 pocillos con una concentración final de 2'3'-cGAMP de 5 μ M. Las placas de células se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 min después de incubación a 37 °C, 5% de CO₂, durante la noche.

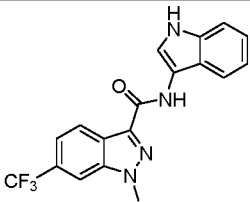
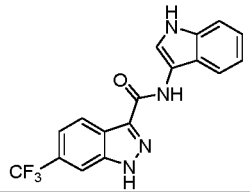
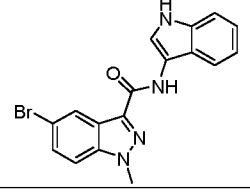
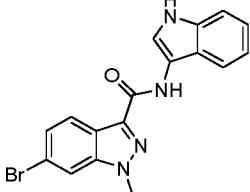
15 Todos los reactivos (kit de IFN beta humana, Cisbio 62HIFNBPEG) se calentaron a temperatura ambiente durante por lo menos 30 min antes del ensayo. Se emplearon las instrucciones del kit para preparar el medio de detección. Se transfirieron 14 μ l de sobrenadantes celulares a sus pocillos dedicados en una placa de 384 pocillos. A continuación, se agregaron 2 μ l de la solución del reactivo de activación y 4 μ l de la solución de anticuerpos mixtos a
20 todos los pocillos. La placa se selló y se incubó por 3 horas a temperatura ambiente.

La señal HTRF se leyó con Envision (Perkin Elmer). Luego se midió la actividad informante de IFN β . La relación calculada es la señal a 665 nm/señal a 615 nm. Los valores de IC₅₀ se calculan usando métodos estándar conocidos en la materia.

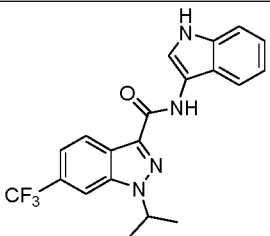
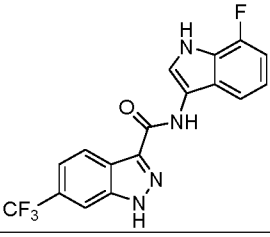
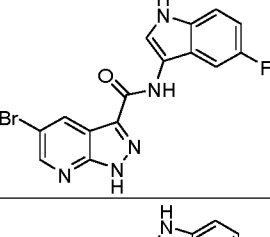
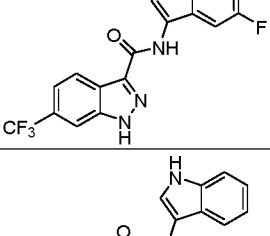
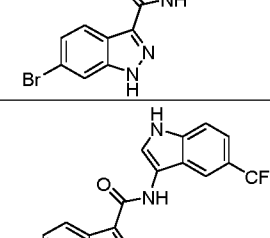
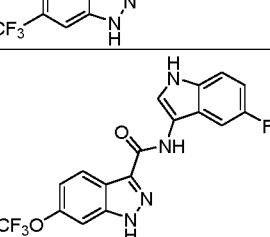
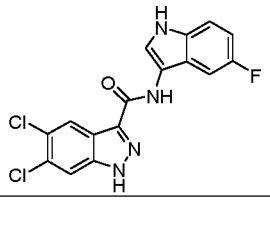
25 En la siguiente tabla se muestra la actividad de inhibición de la secreción de IFN β de los compuestos en el ensayo informante de IFN β : <0,05 μ M = "++++"; >0,05 y <0,2 μ M = "+++"; >0,2 y <1,0 μ M = "++"; >1,0 μ M = "+"; "-" = no disponible.

30

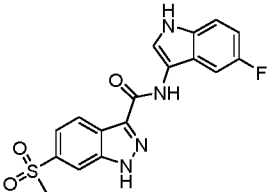
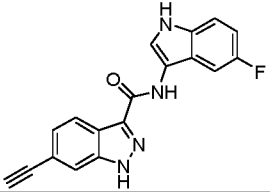
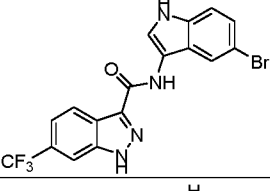
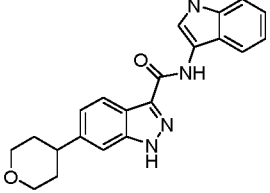
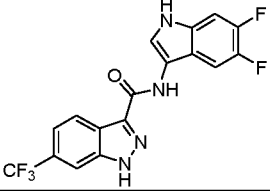
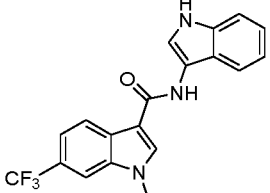
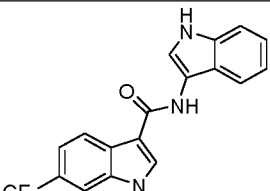
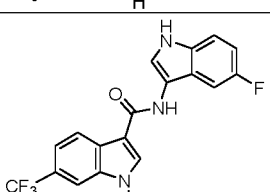
Tabla 1

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC ₅₀ (μ M) de la actividad informante IFN β
1		+++
2		+++
3		+++
4		+++

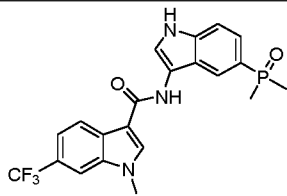
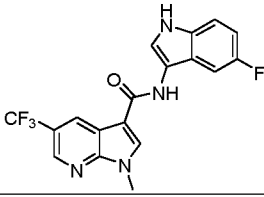
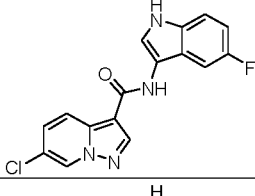
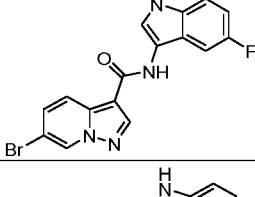
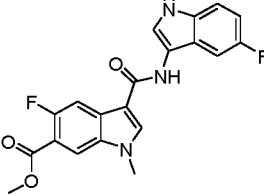
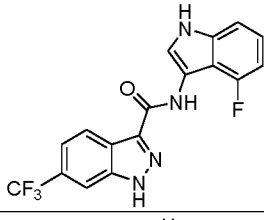
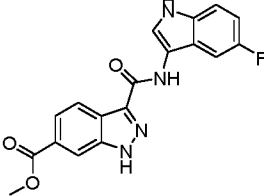
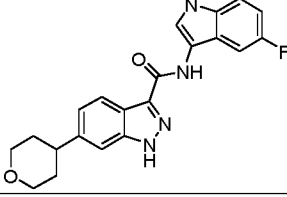
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC ₅₀ (μM) de la actividad informante IFN β
5		++
6		++
7		+++
8		++++
9		++++
10		+++
11		++
12		++++

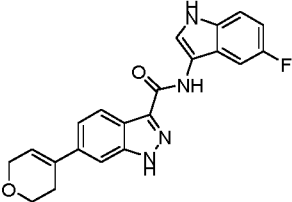
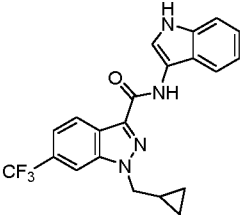
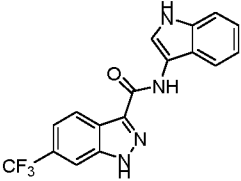
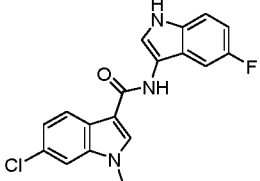
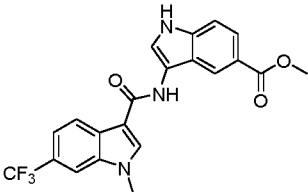
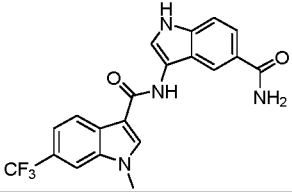
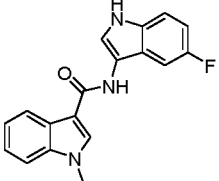
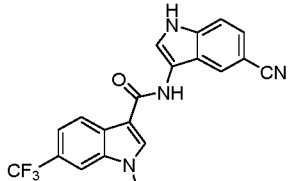
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC50 (μM) de la actividad informante IFN β
13		+
14		+++
15		++++
16		+++
17		++++
18		+++
19		+++
20		++++

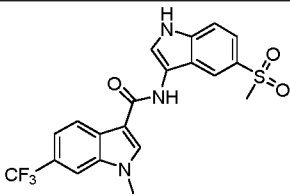
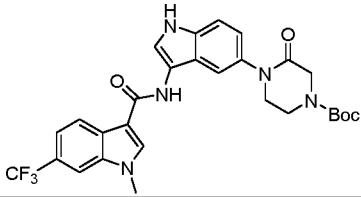
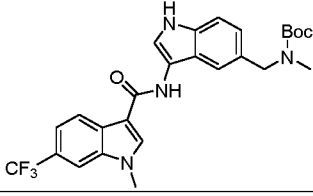
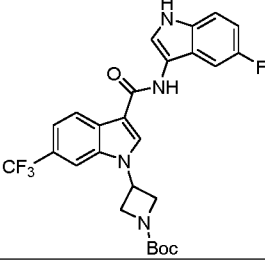
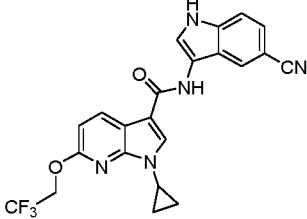
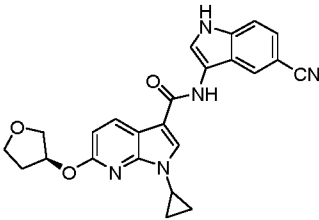
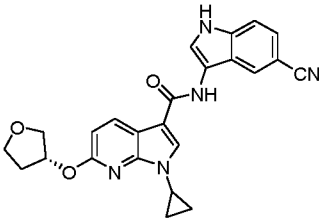
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC50 (μM) de la actividad informante IFN β
21		+
22		++
23		++
24		++++
25		-
26		+++
27		+
28		+++

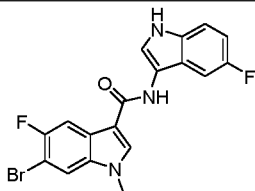
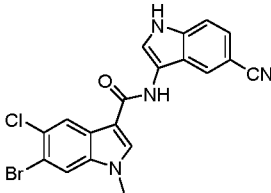
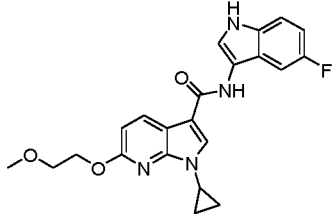
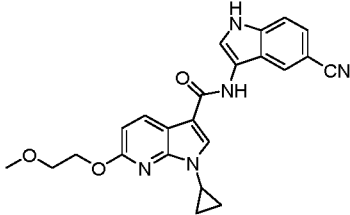
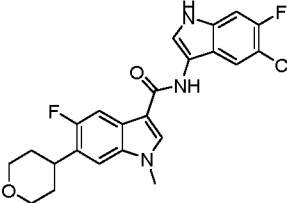
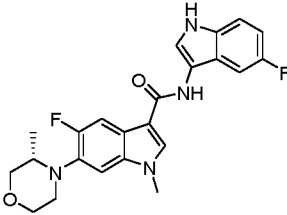
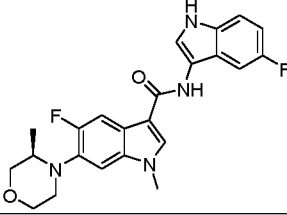
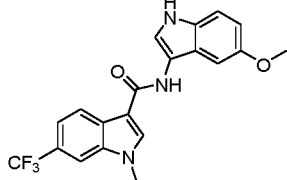
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC50 (μM) de la actividad informante IFN β
29		+++
30		+++
31		++++
32		++++
33		+++
34		+
35		++
36		++++

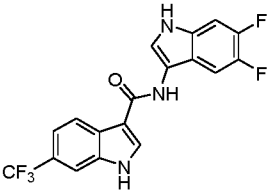
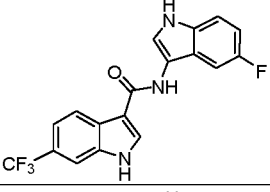
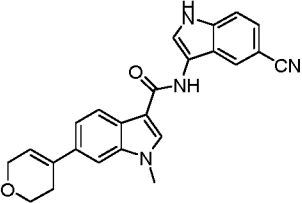
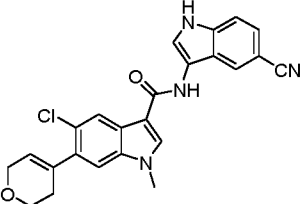
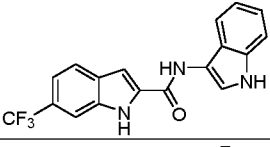
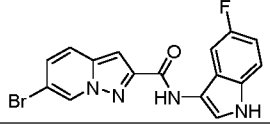
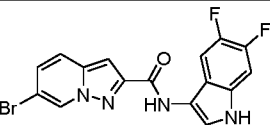
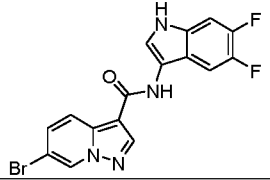
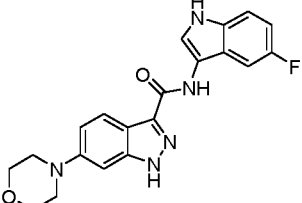
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC ₅₀ (μM) de la actividad informante IFN β
37		+
38		+++
39		+++
40		-
41		+++
42		++
43		++

(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC50 (μM) de la actividad informante IFN β
44		-
45		-
46		+++
47		++
48		+++
49		++
50		++
51		+++

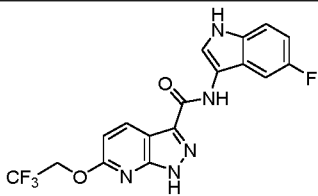
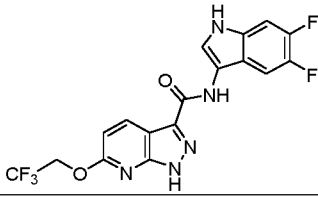
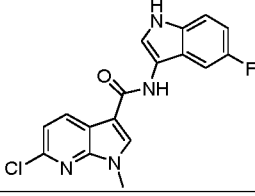
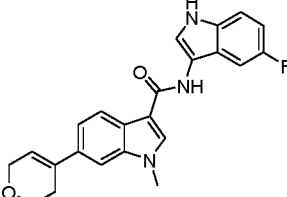
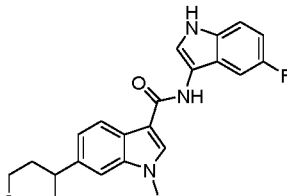
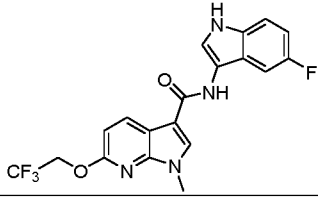
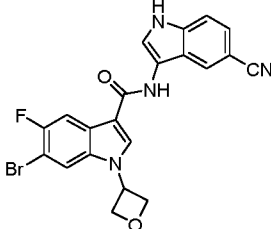
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC ₅₀ (μM) de la actividad informante IFN β
52		++++
53		++++
54		++
55		+++
56		+++
57		++++
58		++
59		++
60		++

(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC ₅₀ (μM) de la actividad informante IFN β
61		+++
62		+
63		+++
64		+++
65		++++
66		++
67		++++
68		+++

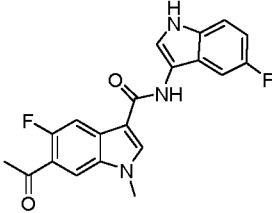
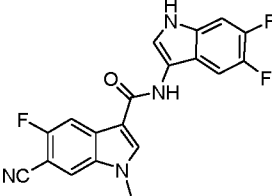
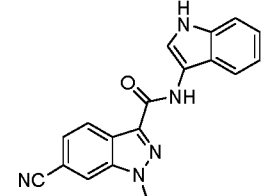
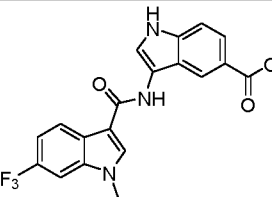
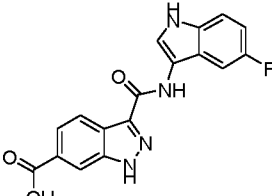
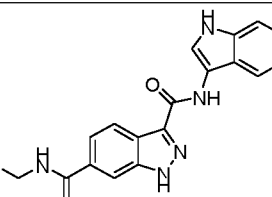
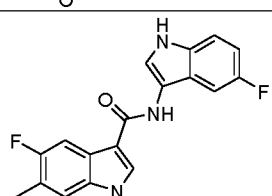
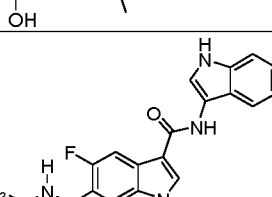
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC50 (μM) de la actividad informante IFN β
69		+++
70		+++
71		+++
72		+++
73		+++
74		+++
75		-

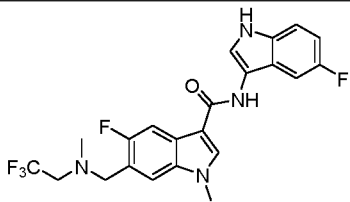
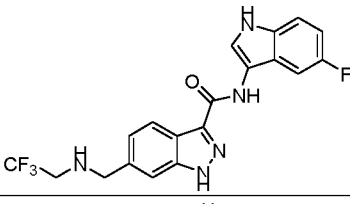
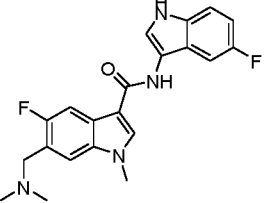
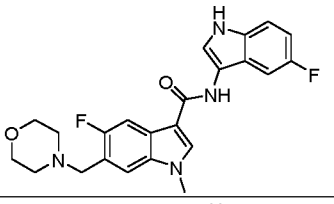
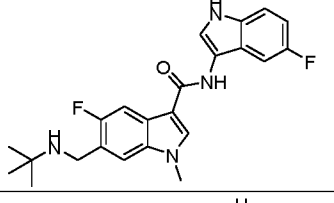
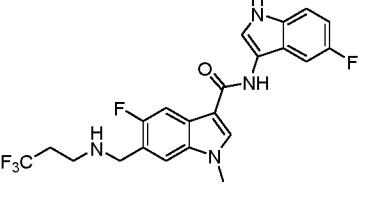
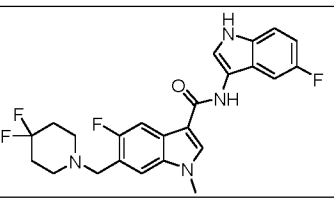
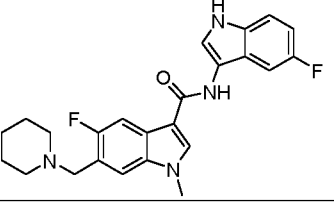
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC50 (μM) de la actividad informante IFN β
76		++
77		+++
78		+++
79		+++
80		+++
81		++++
82		-
83		-

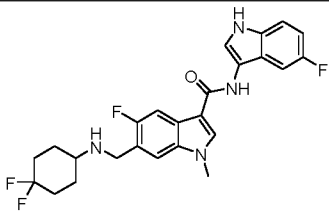
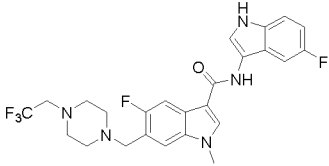
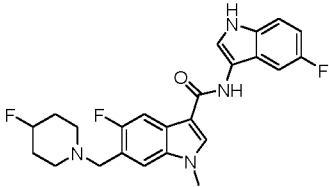
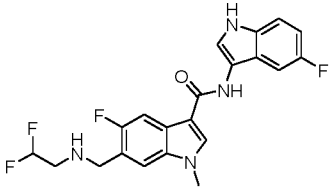
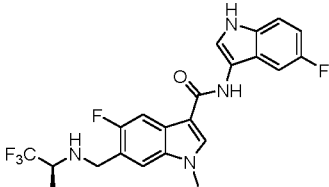
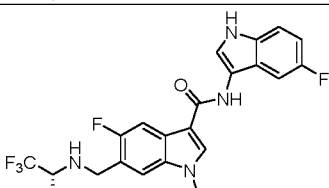
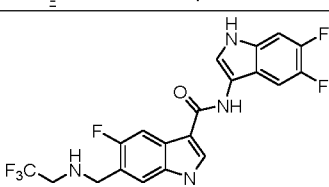
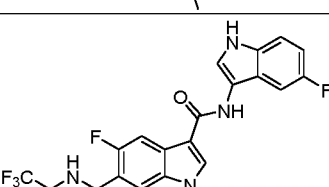
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC ₅₀ (μM) de la actividad informante IFN β
84		-
85		-
86		+
87		+
88		+
89		++
90		-
91		+++

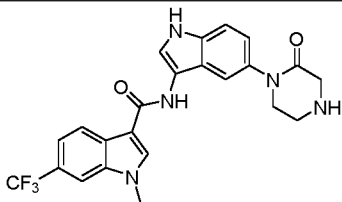
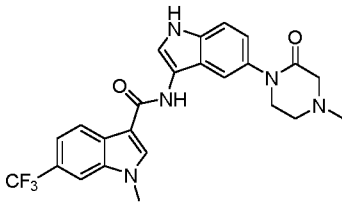
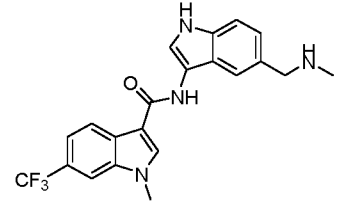
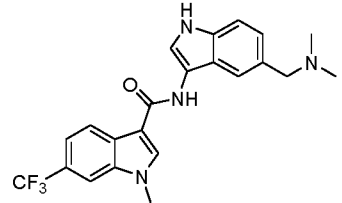
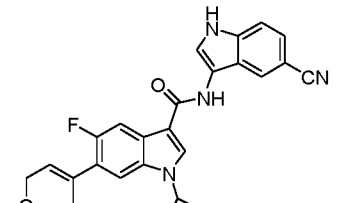
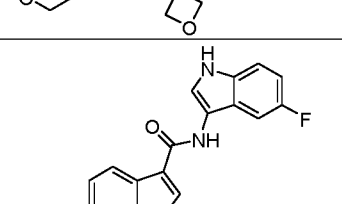
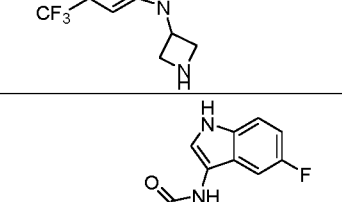
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC ₅₀ (μM) de la actividad informante IFN β
92		+++
93		+++
94		+
95		++
96		+
97		+++
98		++++
99		+

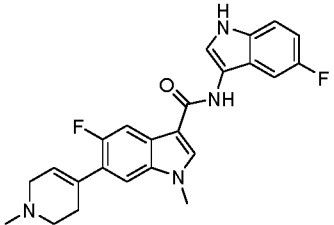
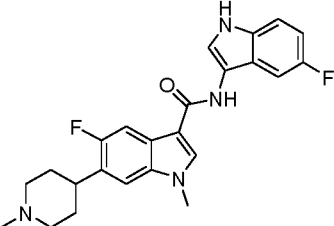
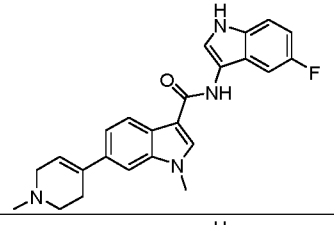
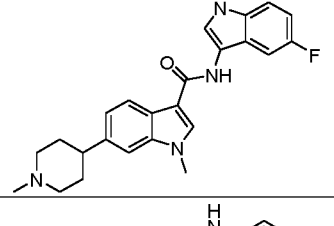
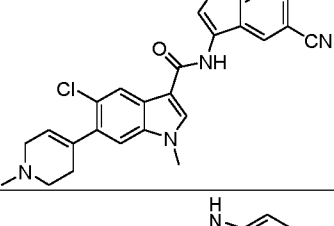
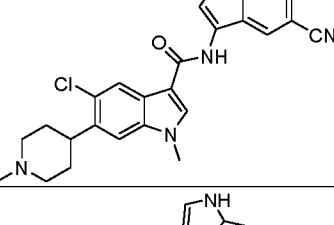
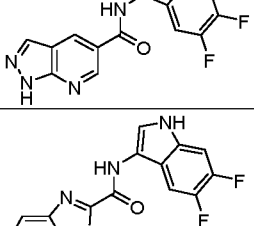
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC ₅₀ (μM) de la actividad informante IFN β
100		+++
101		+++
102		++
103		+++
104		++++
105		++++
106		++++
107		+++

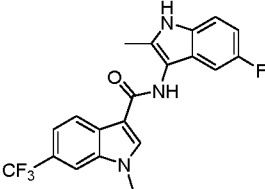
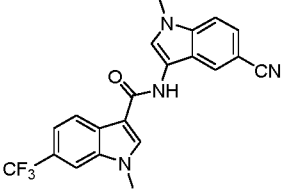
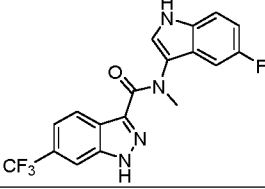
(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC50 (μM) de la actividad informante IFN β
108		+
109		+
110		+
111		+
112		+++
113		+
114		+

(continuación)

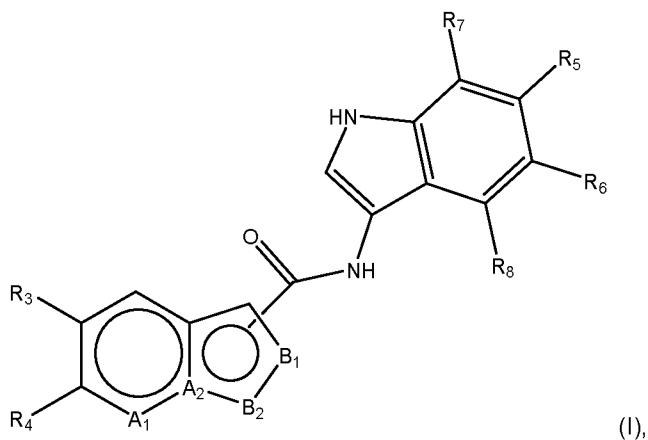
Ejemplo de síntesis	Estructura	IC ₅₀ (μM) de la actividad informante IFN β
115		+
116		+
117		+
118		+
119		+
120		+
Comparador A		> 30
Comparador B		> 3,0

(continuación)

Ejemplo de síntesis	Estructura	IC ₅₀ (μM) de la actividad informante IFN β
Comparador C		11
Comparador D		10
Comparador E		12

REIVINDICACIONES

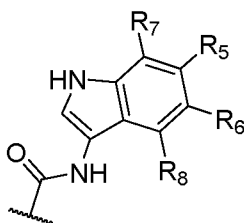
1. Un compuesto, en donde está representado por la fórmula estructural (I):



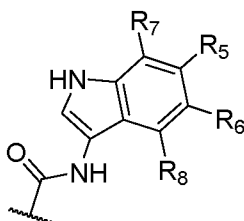
una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(i) cuando A_2 es C, entonces A_1 es CH o N, B_2 es NR_1 ,

B_1 es N o CH,



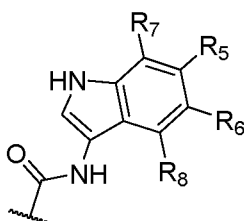
está unido al átomo de carbono junto a B_1 ; o
 B_1 es C,



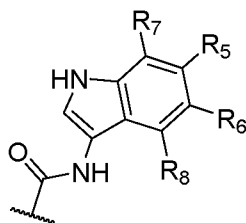
está unido a B_1 ;

(ii) cuando A_2 es N, entonces A_1 es CH, B_2 es N,

B_1 es CH,



está unido al átomo de carbono junto a B_1 ; o
 B_1 es C y está unido a



R₁ es H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, -(CH₂)_(0 o 1)-C₃₋₇ cicloalquilo, -(CH₂)_(0 o 1)-C₄₋₇ cicloalquilenilo o -(CH₂)_(0 o 1)-heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el cicloalquilo, cicloalquilenilo o heterociclilo representados por R₁ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi y NR₁₁R₁₂;

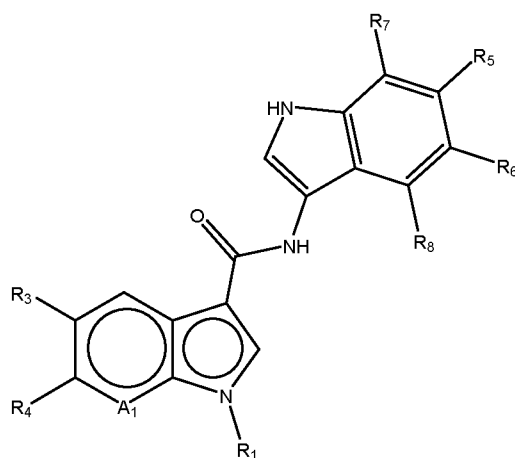
R₃ es H, halógeno, CN, OH, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquilenilo, C₂₋₆ alquinilo, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)C₁₋₆ alquilo, NR₁₁R₁₂, -P(=O)R₁₁R₁₂, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₂, -O_(0 o 1)-C₃₋₇ cicloalquilo, -O_(0 o 1)-C₄₋₇ cicloalquilenilo, -O_(0 o 1)-heterociclilo de 3-7 miembros, -O_(0 o 1)-arilo de 6-10 miembros, -O_(0 o 1)-heteroarilo de 5-8 miembros, -(CH₂)_(0 o 1)-C₃₋₇ cicloalquilo, -(CH₂)_(0 o 1)-C₄₋₇ cicloalquilenilo, -(CH₂)_(0 o 1)-heterociclilo de 3-7 miembros o -(CH₂)_(0 o 1)-arilo, en donde el alquilo, alquilenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo representados por R₃ o en el grupo representado por R₃ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, -NR₁₁R₁₂ y -N(R₁₁)C(O)OR₁₂, en donde el cicloalquilo, cicloalquilenilo o heterociclilo representados por R₃ o en el grupo representado por R₃ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, -C(O)OC₁₋₆ alquilo y NR₁₁R₁₂;

R₄, R₅ y R₆ son de manera independiente H, halógeno, CN, OH, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ alquilenilo, C₂₋₆ alquinilo, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)C₁₋₆ alquilo, NR₁₁R₁₂, -P(=O)R₁₁R₁₂, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₂, -O_(0 o 1)-C₃₋₇ cicloalquilo, -O_(0 o 1)-C₄₋₇ cicloalquilenilo, -O_(0 o 1)-heterociclilo de 3-7 miembros, -O_(0 o 1)-arilo de 6-10 miembros, -O_(0 o 1)-heteroarilo de 5-8 miembros, -(CH₂)_(0 o 1)-C₃₋₇ cicloalquilo, -(CH₂)_(0 o 1)-C₄₋₇ cicloalquilenilo, -(CH₂)_(0 o 1)-heterociclilo de 3-7 miembros o -(CH₂)_(0 o 1)-arilo, en donde el alquilo, alquilenilo, alquinilo, alcoxi, arilo o heteroarilo representados por R₄, R₅ o R₆ o en el grupo representado por R₄, R₅ o R₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, -NR₁₁R₁₂ y -N(R₁₁)C(O)OR₁₂, en donde el cicloalquilo, cicloalquilenilo o heterociclilo representados por R₄, R₅ o R₆ o en el grupo representado por R₄, R₅ o R₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, -C(O)OC₁₋₆ alquilo y NR₁₁R₁₂;

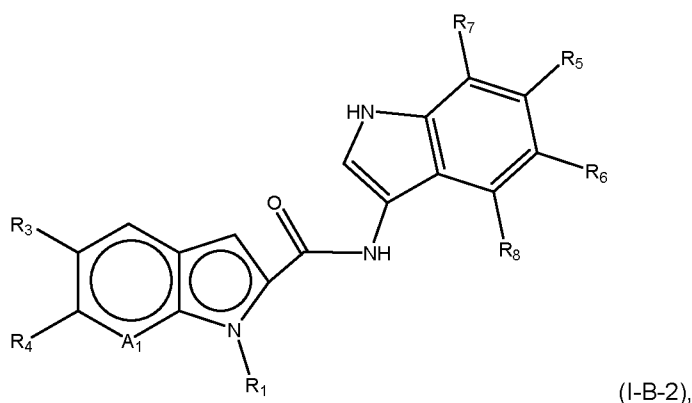
en donde por lo menos un de R₃, R₄, R₅ y R₆ no es hidrógeno;

R₇ y R₈ son de manera independiente H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi o C₁₋₆ haloalcoxi; y cada caso de R₁₁ y R₁₂ son de manera independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo o -C(O)OC₁₋₆ alquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por las fórmulas estructurales (I-A), (I-B-1) o (I-B-2):

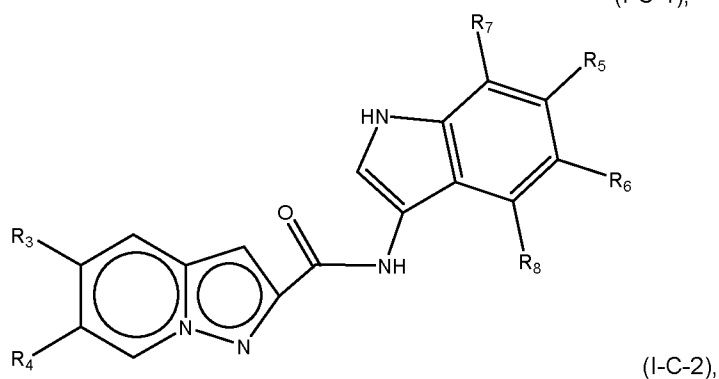
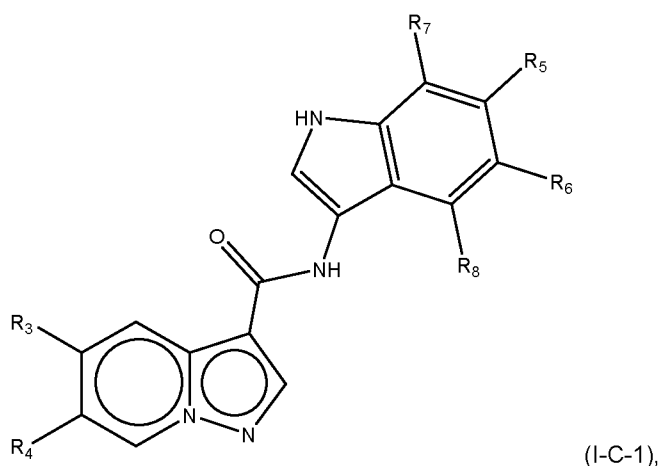


(I-B-1),



una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por las fórmulas estructurales (I-C-1) o (I-C-2):



una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

cada caso de R_1 es H, C_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_{(0 \text{ o } 1)}-C_{3-4}$ cicloalquilo o heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo representados por R_1 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH y C_{1-4} alquilo; y/o

cada caso de R_7 y R_8 es de manera independiente H o halógeno; y/o

cada caso de R_3 y R_5 es de manera independiente H, halógeno, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo; y/o

cada caso de R_4 es de manera independiente H, halógeno, CN, OH, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}C(O)C_{1-6}$ alquilo, $NR_{11}R_{12}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, C_{3-7} cicloalquilo, $-(CH_2)_{(0 \text{ o } 1)}-$ heterociclilo de 3-7 miembros, $-O_{(0 \text{ o } 1)}-$ heterociclilo de 3-7 miembros, fenilo, $-O_{(0 \text{ o } 1)}-$ heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, fenilo o heteroarilo representados por R_4 o en el grupo

representado por R_4 , están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-NR_{11}R_{12}$ y $-N(R_{11})C(O)OR_{12}$, en donde el cicloalquilo o heterociclilo representados por R_4 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que

consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-C(O)OC_{1-6}$ alquilo y $NR_{11}R_{12}$; y/o

cada caso de R_6 es de manera independiente H, halógeno, CN, OH, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}C(O)C_{1-6}$ alquilo, $NR_{11}R_{12}$, $-P(=O)R_{11}R_{12}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, C_{3-7} cicloalquilo, heterociclilo de 3-7 miembros, fenilo, $-O_{(0 \text{ o } 1)}$ -heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, fenilo o heteroarilo representados por R_6 o en el grupo representado por R_6 , están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-NR_{11}R_{12}$ y $-N(R_{11})C(O)OR_{12}$, en donde el cicloalquilo o heterociclilo representados por R_6 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, $-C(O)OC_{1-6}$ alquilo y $NR_{11}R_{12}$.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

cada caso de R_1 es H, C_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_{(0 \text{ o } 1)}-C_{3-4}$ cicloalquilo o heterociclilo de 4-6 miembros que contienen oxígeno; y/o
cada caso de A es CH.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

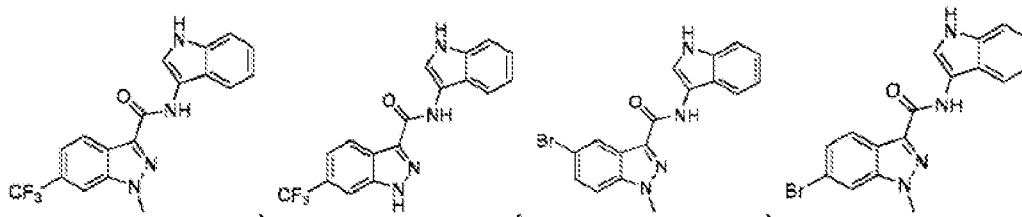
cada caso de R_7 y R_8 es de manera independiente H o F; y/o
cada caso de R_3 y R_5 es de manera independiente H, F, Cl o CF_3 .

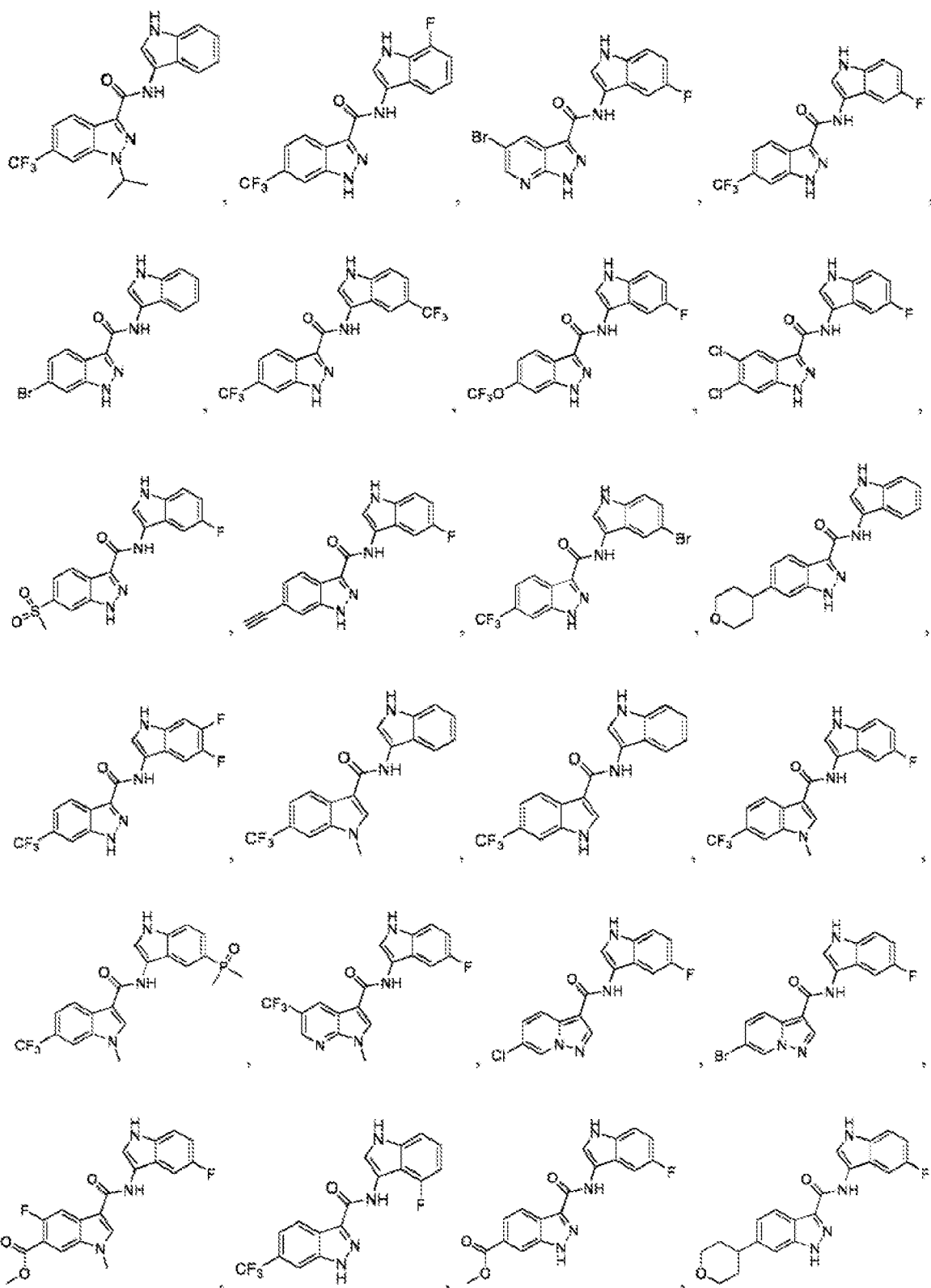
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde cada caso de R_4 es de manera independiente H, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo (sustituido opcionalmente con OH o $-NR_{11}R_{12}$), C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi sustituido opcionalmente con C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{2-4} alquínilo, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-(CH_2)_{(0 \text{ o } 1)}$ -heterociclilo de 5-6 miembros, $-O_{(0 \text{ o } 1)}$ -heterociclilo de 5-6 miembros, $-O$ -heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo en el grupo representado por R_4 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi, en donde el heterociclilo representado por R_4 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $-C(O)OC_{1-4}$ alquilo y $NR_{11}R_{12}$.

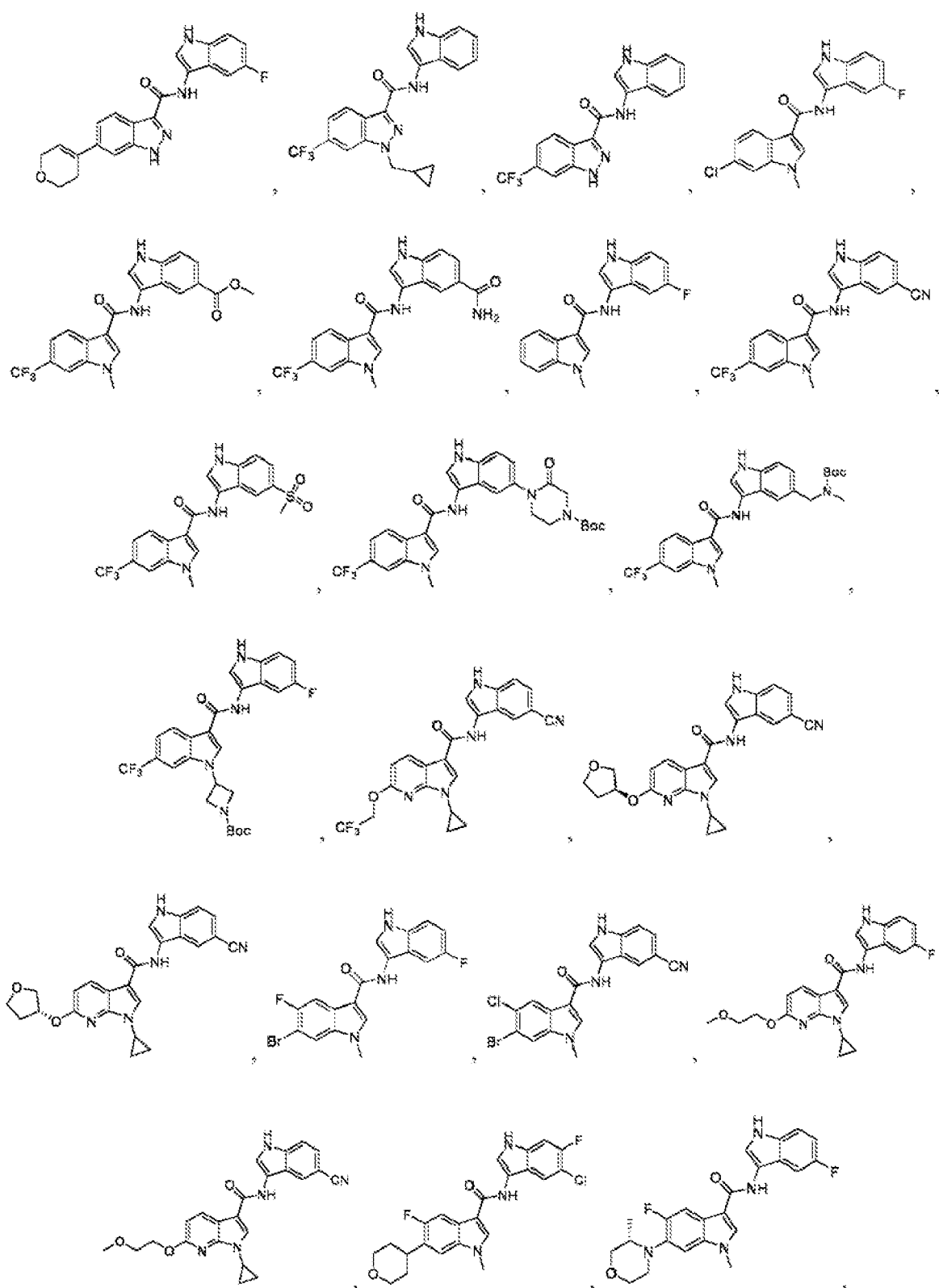
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo en donde cada caso de R_6 es de manera independiente H, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo (sustituido opcionalmente con $-NR_{11}R_{12}$), C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-P(=O)R_{11}R_{12}$, $-S(O)_2R_{11}$, heterociclilo de 5-6 miembros, en donde el heterociclilo representado por R_6 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $-C(O)OC_{1-4}$ alquilo y $NR_{11}R_{12}$; opcionalmente, R_6 es independientemente H, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo o $-C(O)OC_{1-4}$ alquilo.

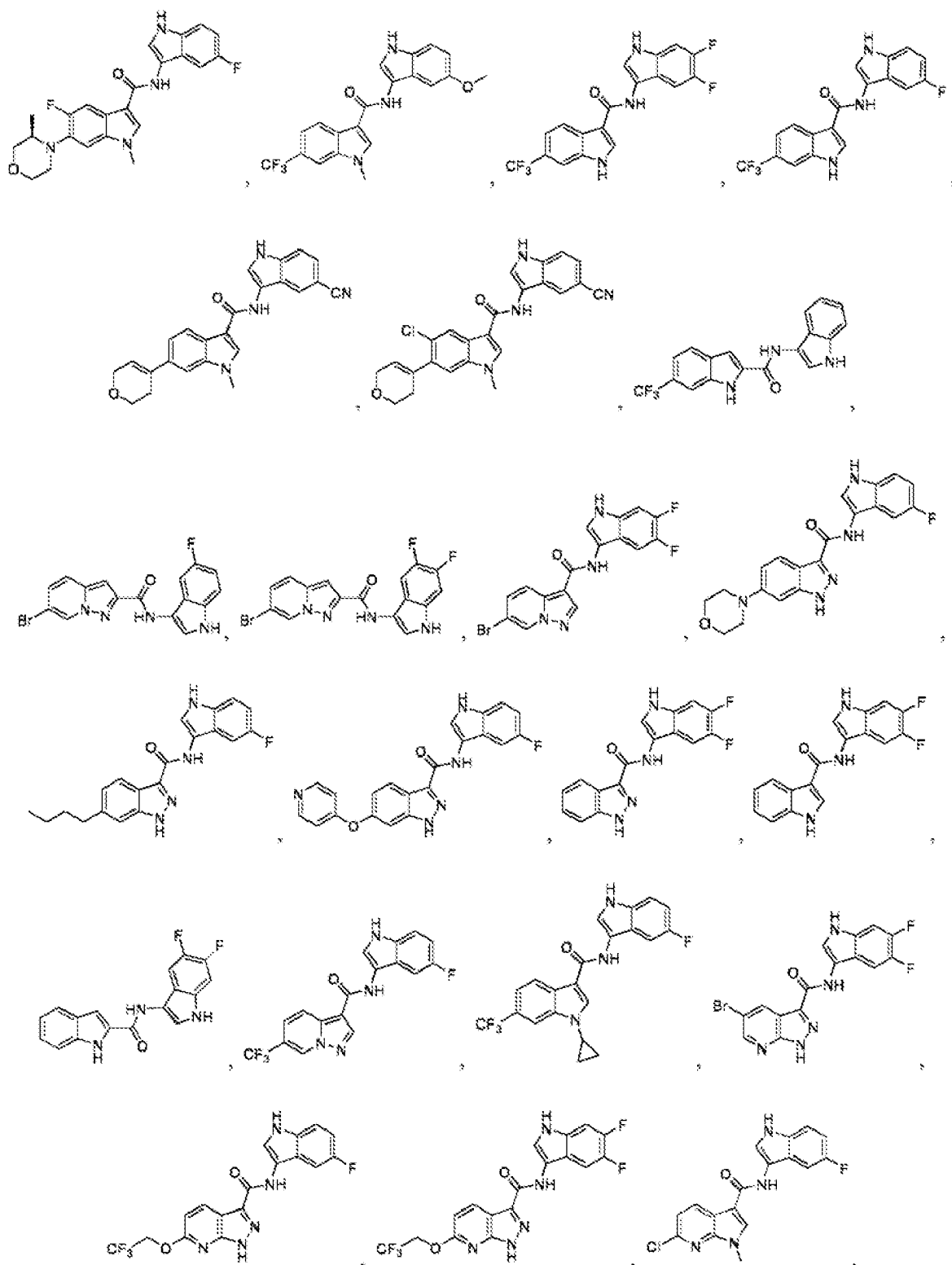
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde cada caso de R_4 es de manera independiente H, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo (sustituido opcionalmente con $-NR_{11}R_{12}$), C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{2-4} alquínilo, $-C(O)NR_{11}R_{12}$ o heterociclilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno.

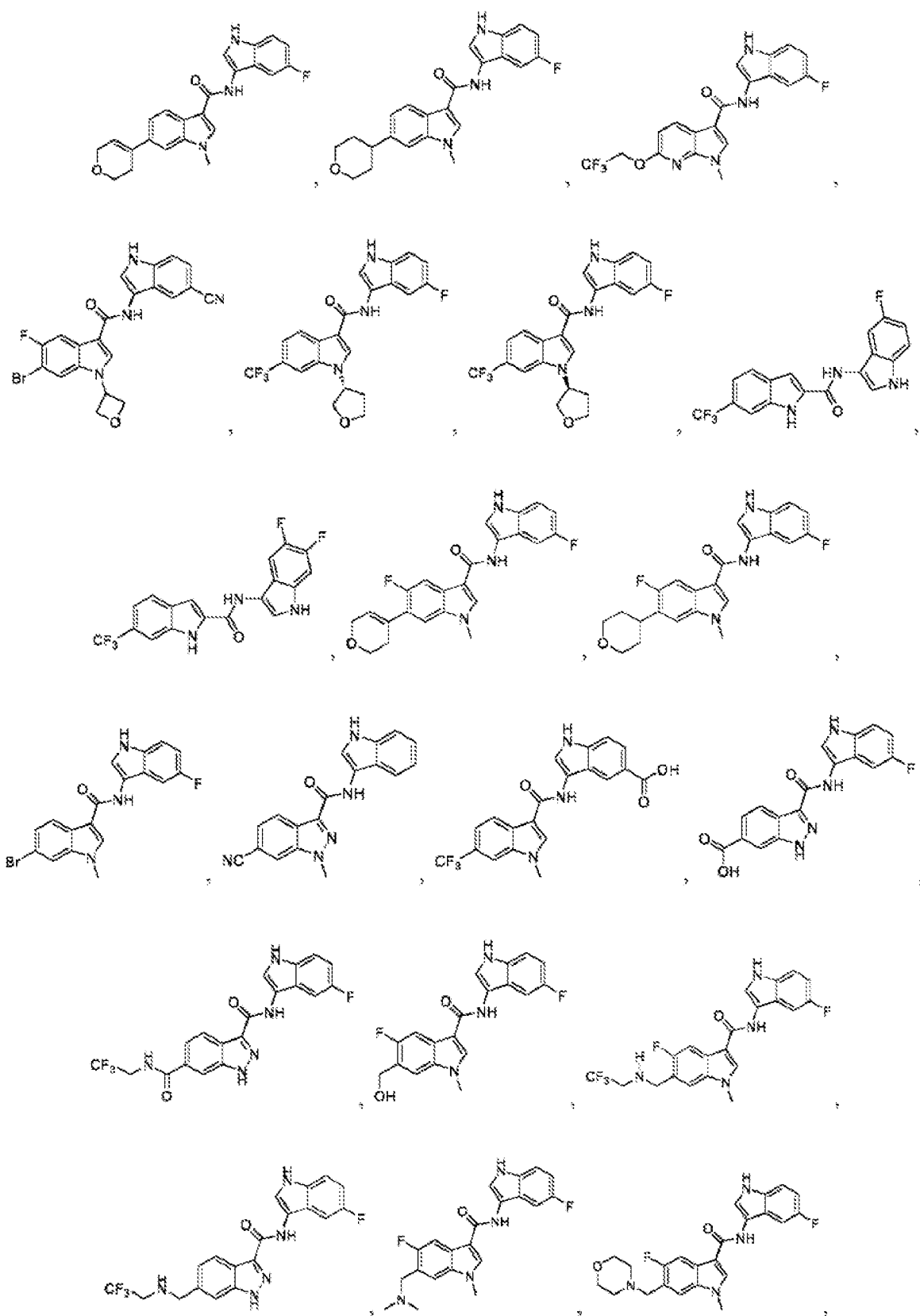
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por las fórmulas estructurales:

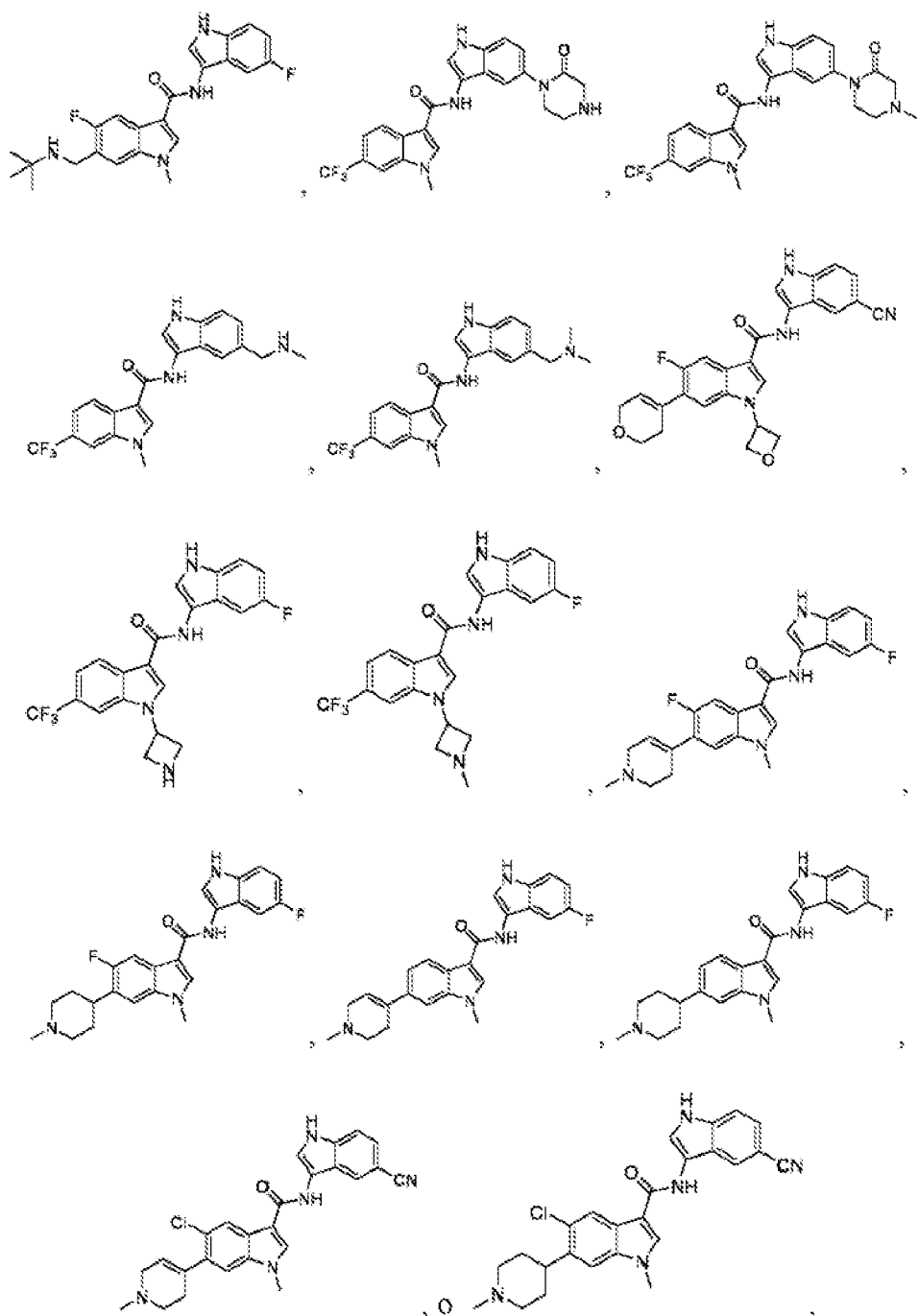






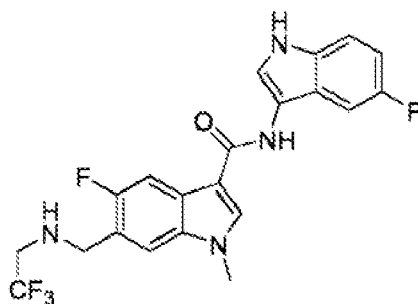






o una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como un medicamento.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal, un estereoisómero, un tautómero o una composición farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método para tratar a un sujeto con una enfermedad autoinmunitaria, trastornos asociados con inflamación y enfermedades infecciosas, opcionalmente, en
15 donde la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn (CD) o colitis ulcerosa (UC).
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal, un estereoisómero, un tautómero o una
20 composición farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método para tratar a un sujeto con cáncer, opcionalmente, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, carcinoma urotelial, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no
25 pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, sarcoma, adenocarcinoma colorrectal, tumores del estroma gastrointestinal, carcinoma gastroesofágico, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer hepatocelular, mesotelioma maligno, leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, carcinoma de células de transición, neuroblastoma, neoplasias de células plasmáticas, tumor de Wilm o carcinoma hepatocelular.