

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 927 960**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/404	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 453/02	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 471/08	(2006.01)	
C07D 471/10	(2006.01)	
C07D 487/04	(2006.01)	
C07D 209/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2018** **PCT/US2018/065591**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2019** **WO19118799**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2018** **E 18830612 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2022** **EP 3724183**

54 Título: **Compuestos de indol éter sustituidos**

30 Prioridad:

15.12.2017 US 201762599101 P

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

14.11.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DYCKMAN, ALARIC J.;
WHITELEY, BRIAN K.;
DODD, DHARMPAL S. y
HAQUE, TASIR SHAMSUL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 927 960 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de indol éter sustituidos

- 5 La presente invención se refiere en general, a compuestos de indol éter sustituidos útiles como inhibidores de la señalización a través del receptor similar a Toll 7, 8, o 9 (TLR7, TLR8, TLR9) o combinaciones de los mismos. Se proporcionan en la presente compuestos de indol éter sustituidos, composiciones que comprenden tales compuestos, y usos de los mismos. La invención además pertenece a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de conformidad con la invención que son útiles para el tratamiento de condiciones relacionadas con la modulación de TLR, tales como enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y para uso en la inhibición de la actividad de TLRs en un mamífero.

15 Los miembros de la familia del receptor Toll/IL-1 son reguladores importantes de inflamación y resistencia del hospedero. La familia del receptor similar a Toll reconoce patrones moleculares derivados de organismos infecciosos que incluyen bacterias, hongos, parásitos, y virus (revisado en Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)). El ligando que se une al receptor induce dimerización y reclutamiento de moléculas adaptadoras a una porción citoplásmica conservada en el receptor llamado el dominio del receptor Toll/IL-1 (TIR) con la excepción de TLR3, todos los TLRs reclutan la molécula adaptadora MyD88. La familia del receptor IL-1 también contiene una porción TIR citoplásmica y recluta el MyD88 después de la unión al ligando (revisado en Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

25 Los receptores similares a Toll (TLRs, por sus siglas en inglés), son una familia de receptores inmunes innatos de la membrana, evolucionariamente conservados, que participan en la defensa de primera línea. Como receptores de reconocimiento de patrón, los TLRs protegen contra las moléculas extrañas, activadas por los patrones moleculares asociados al patógeno (PAMP, por sus siglas en inglés), o de tejido dañado, activados por patrones moleculares asociados al peligro (DAMP, por sus siglas en inglés). Un total de 13 miembros de la familia TLR han sido identificados, 10 en humanos, que recorren ya sea la superficie celular o el comportamiento endosomal. Los TLR7/8/9 están entre la serie que son endosomalmente localizados y responden al ARN de hebra única (TLR7 y TLR8) o ADN de hebra única no metilado que contiene porciones de citocina-fosfato-guanina (CpG) (TLR9).

30 La activación de TLR7/8/9 puede iniciar varias respuestas inflamatorias (producción de citocina, activación de células B y producción de IgG, respuesta de interferón Tipo I). En el caso de trastornos autoinmunes, la activación sostenida aberrante de TLR7/8/9 conduce a empeoramiento de estados de la enfermedad. Mientras la sobre expresión de TLR7 en ratón se ha mostrado por exacerbar la enfermedad autoinmune, la desactivación génica de TLR7 en ratones se encontró por ser protectora contra la enfermedad en ratones MRL/lpr propensos a lupus. La desactivación génica dual de TLR7 y 9 mostró protección mejorada adicional.

35 Como numerosas condiciones puede beneficiarse por el tratamiento que involucra modulación de citocinas, la producción de IFN y actividad de células B, es inmediatamente aparente que nuevos compuestos capaces de modular TLR7 y/o TLR8 y/o TLR9 y usos de los mismos, podría proporcionar beneficios terapéuticos adicionales a una amplia variedad de pacientes.

45 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de indol éteres sustituidos encontrados por ser inhibidores efectivos de la señalización a través de TLR7/8/9. Estos compuestos se proporcionan por ser útiles como fármacos con valores de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad deseables, que son importantes a su accesibilidad farmacológica.

Sumario de la invención

50 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) que son útiles como inhibidores de la señalización a través del receptor similar a Toll 7, 8, o 9 y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias, o estereoisómeros, N-óxidos, tautómeros, sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

55 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos, o profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

60 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables para su uso en la inhibición del receptor similar a Toll 7, 8 o 9 en un huésped que necesita tal tratamiento.

65 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la proliferación de enfermedades metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias, en un huésped que necesite dicho tratamiento.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) o sales y solvatos de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad del receptor similar a Toll 7, 8 u 9, en un mamífero en necesidad del mismo.

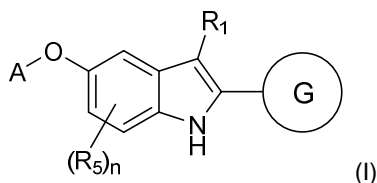
La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de Fórmula (I), N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia.

El compuesto de Fórmula (I) y composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) pueden ser usados para tratar, prevenir, o curar varias condiciones relacionadas al receptor similar a Toll 7, 8 u 9. Composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para tratar, prevenir, o reducir el progreso de enfermedades o trastornos en varias áreas terapéuticas, tales como enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, y enfermedades proliferativas.

Estas y otras características de la invención serán expuestas en forma expandida conforme la descripción continúe.

Descripción detallada

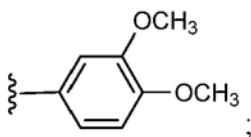
El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I):



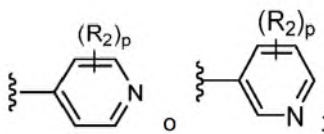
N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

G es:

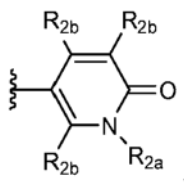
(i)



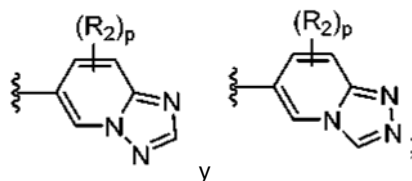
(ii)



(iii)



(iv) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado entre



A es -L-R₆;

L es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂C(O)NH-, -CH₂C(O)N(CH₃)-, -CH₂C(O)NHCH₂- o -CH₂C(O)NHCH₂CH₂-;

R₁ es -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂;

cada R₂ es independientemente -CH₃ o -OCH₃;

R_{2a} es -CH₃;

cada R_{2b} es independientemente H, Cl o -CH₃;

R₆ es:

(i) -CH₂C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂NH₂ o -CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH; o

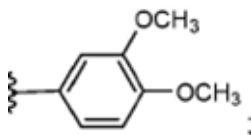
(ii) azabicyclo[3.2.1]octanilo, azaespiro[5.5]undecanilo, azetidino, cicloalquilo C₃₋₆, diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, diazaespiro[3.5]nonanilo, imidazolilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, fenilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piridinilo, o quinuclidinilo, cada uno sustituido con cero a 3 R_{6a};

cada R_{6a} es independientemente F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂(fenilo), morfolinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, isopropilpiperidinilo, isobutilpiperidinilo u -O(piperidinilo);

n es cero; y

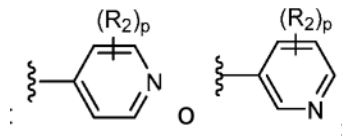
p es cero.

Una modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde G es:



y A, R₁ y n son como se definen en el primer aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), N-óxido o sal del mismo en donde G es:



y A, R₁, R₂, n y p son como se definen en el primer aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde L es un enlace; R₆ es azetidino, ciclohexilo, imidazolilo, morfolinilo, fenilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piridinilo o quinuclidinilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{6a}; y cada R_{6a} es independientemente F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂(fenilo), morfolinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, isopropilpiperidinilo, isobutilpiperidinilo u -O(piperidinilo); y G, R₁ y n se definen en el primer aspecto o en el segundo aspecto.

Se incluyen en esta modalidad, compuestos en los cuales R₆ es azabicyclo[3.2.1]octanilo, azaespiro[5.5]undecanilo, azetidino, ciclohexilo, diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, diazaespiro[3.5]nonanilo, morfolinilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o quinuclidinilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{6a}; y cada R_{6a} es independientemente F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CF₃, -

CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(O)OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, oxetanilo, tetrahidropirano, piperidinilo, isopropilo, isobutilpiperidinilo u -O(piperidinilo).

- 5 Una modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde tal compuesto es seleccionado a partir de 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol (1); (S)-5-(3-isopropil-5-(piperidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (8); (S)-6-(3-isopropil-5-(piperidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (9); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (10); 5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (11); 3-cloro-5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona (13); 5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (14); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (17); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (20); 1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (21); 1-(4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (22); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol (29); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol (31); 6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (32); (S)-5-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-3-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (37); (S)-6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-3-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (38); 5-(3-isopropil-5-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (39); (S)-5-(3-isopropil-5-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (40); 5-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (45); 3-cloro-5-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona (46); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (47); 5-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (48); 5-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (50); 6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (53); 6-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (56); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (57); 6-(3-isopropil-5-((1-propilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (63); 4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N,N-dimetilciclohexan-1-amina (64); 6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (65); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (66); 6-(3-isopropil-5-((1-propilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (67); 6-(3-isopropil-5-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (68); 1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)propan-2-ol (69); 2-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ol (70); 3-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)propan-1-ol (72); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol (75); 5-(5-((1-isobutylpiperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (76); 6-(5-((1-isobutylpiperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (77); 5-(3-isopropil-5-((1-(4,4,4-trifluorobutyl)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (78); 2-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (79); (S)-2-(3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (82); (S)-2-(3-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (83); 2-(3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (84); 2-(4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (85); 2-(4-((3-isopropil-2-(1,4,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (87); 2-(4-((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (90); 2-(dimetilamino)-1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etanona (95); (S)-5-(5-((1-(dimetilglicil)piperidin-3-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (98); (S)-2-(dimetilamino)-1-(3-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ona (99); 5-(5-((1-(dimetilglicil)piperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (100); 2-(dimetilamino)-1-(4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ona (101); 5-(5-((1-(dimetilglicil)piperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (104); 1-(4-((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (105); 1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (109); 2-(4-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (112); 2-(4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (114); 2-(4-((3-isopropil-2-(1,4,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (115); 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5-((1'-isobutyl-[1,4'-bipiperidin]-4-il)oxi)-1H-indol (118); (R)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol (157); 3-etil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol (163); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol (164); (S)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol (170); 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol (171); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piperidin-3-iloxi)-1H-indol (177); 3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (179); (S)-3-etil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol (182); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-((4-(piperidin-4-il)oxi)ciclohexil)oxi)-1H-indol (184-185); 3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (186); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol (187); 3-etil-5-((1-isopropilpirrolidin-3-il)oxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (190); (R)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-

metilpirrolidin-3-il)oxi)-1H-indol (193); 3-isopropil-5-((1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)oxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (195); 2-(dimetilamino)-1-(4-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ona (196); y ácido 2-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)acético (197).

- 5 Una modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde tal compuesto es seleccionado a partir de 6-(3-isopropil-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo [1,5-a] piridina (2); 6-(5-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (3); 6-(5-(2-(3-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (4); 4-(2-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)etil)morfolina (5); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol (6); 5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (7); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina (12); 5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (15); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (16); 6-(5-(azetidin-3-ilmetoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (18); 6-(5-(azetidin-3-ilmetoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (19); 1-(3-(((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (23); 1-(4-(((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (24); 5-(5-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (25); 1-(3-(((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil) azetidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (26); 1-(4-(((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (27); 1-(3-(((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil) azetidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (28); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-1H-indol (30); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol (33); 5-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (34); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol (35); 5-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (36); 6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (41); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (42); 6-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (43); 6-(3-isopropil-5-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (44); 5-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (49); 5-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (51); 6-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (52); 6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (54); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (55); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilazetidin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (58); 6-(3-isopropil-5-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (59); 6-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (60); 6-(3-isopropil-5-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (61); 6-(3-isopropil-5-((1-propilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridina (62); 2-(4-(((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)etan-1-ol (71); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol (73); 5-(3-isopropil-5-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (74); 2-(4-(((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (80); 2-(4-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (81); 2-(4-(((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (86); 2-(4-(((3-isopropil-2-(1,4,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil) piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (88); 2-(4-(((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (89); 6-(3-isopropil-5-((1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (91); 6-(3-isopropil-5-((1-(2-(metilsulfonil)etil) azetidin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina (92); 2-(4-((3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (93); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indol, 2 TFA (94); 2-(dimetilamino)-1-(4-(((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona (96); 5-(5-((1-(dimetilglicil)piperidin-4-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (97); 2-(dimetilamino)-1-(4-(((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona (102); 5-(5-((1-(dimetilglicil)piperidin-4-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (103); 1-(4-(((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (106); 2-(dimetilamino)-1-(3-(((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)azetidin-1-il)etan-1-ona (107); 1-(3-(((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)azetidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (108); 2-(4-(((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (110); 2-(4-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (111); 2-(4-(((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (113); 2-(4-(((3-isopropil-2-(1,4,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (116); (S)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)acetamida (117); (S)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)acetamida (119); (S)-1-(3-aminopiperidin-1-il)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (120); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-metil-N-((1s,4s)-quinuclidin-3-il)acetamida (121); 1-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (122); 1-((6R,7S)-7-amino-2-azaespiro[5.5]undecan-2-il)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-

ona (123); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-il)acetamida (124); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((1s,4s)-quinuclidin-3-il)acetamida (125); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(piperidin-2-ilmetil)acetamida (126); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-metil-N-(piperidin-3-il)acetamida (127); N-(3-aminociclohexil)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (128); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (129); N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (130); N-(4-aminociclohexil)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (131); 1-((1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (132); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil)acetamida (133); (S)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida (134); (R)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida (135); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(piperidin-4-il)acetamida (136); (R)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(piperidin-3-il)acetamida (137); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-1-(4-(piperidin-4-iloxi) piperidin-1-il)etan-1-ona (138); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)acetamida (139); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-1-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-6-il)etan-1-ona (140); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-1-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)etan-1-ona (141); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N-(octahidrociclopenta[c]pirrol-4-il)acetamida (142); 1-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (143); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-1-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)etan-1-ona (144); 1-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (145); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N-(2-(piperidin-3-il)etil)acetamida (146); 1-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (147); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N-metil-N-(piperidin-4-il)acetamida (148); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-1-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona (149); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida (150); N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (151); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (152); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)acetamida (153); (R)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)acetamida (154); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (155); 5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (156); 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1H-indol (158); 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol (159); 5-((1-bencilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol (160); 3-etil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol (161); 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol (162); 5-(benciloxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (165); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-indol (166); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N,N-dimetiletan-1-amina (167); 4-(4-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)fenilo)morfolina (168); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-indol (169); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N-metiletan-1-amina (172); 4-(2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)etil)morfolina (173); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-indol (174); 4-(2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)etil)morfolina (175); 5-((1H-imidazol-4-il)metoxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (176); 5-((1H-imidazol-4-il)metoxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (178); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indol (180); 3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (181); 3-etil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (183); 3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (188); 3-etil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (189); 3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (191); 3-etil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-indol (192); y 3-isopropil-5-((1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (194).

La presente invención puede ser incluida en otras formas específicas. La invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o modalidades de la invención aquí indicadas. Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención pueden ser tomadas en conjunto con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales. También se entiende que cada elemento individual de las modalidades significa ser combinado con cualquiera y todos los otros elementos a partir de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional.

Definiciones

Las características y ventajas de la invención pueden ser más fácilmente entendidas por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica después de leer la siguiente descripción detallada. Se aprecia que ciertas características de la invención que son, por razones de claridad, descritas anteriormente y abajo en el contexto de modalidades separadas, también pueden ser combinadas para formar una modalidad única. Contrariamente varias características de la invención que son, por razones de brevedad, descritas en el contexto de una modalidad única, también pueden ser combinadas para formar sub-combinaciones de las mismas. Las modalidades identificadas en la presente como ilustrativas o preferidas, están propuestas para ser ilustrativas y no limitantes.

A menos que se declare específicamente de otro modo en la presente, referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "uno" pueden referirse a ya sea uno, o uno o más.

Como se usa en la presente, la frase “compuestos” se refiere a, al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) incluye un compuesto de Fórmula (I) y dos o más compuestos de Fórmula (I).

5 A menos que se indique de otro modo, cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas se asume por tener átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Las definiciones expuestas en la presente toman precedencia sobre las definiciones expuestas en cualquier patente, solicitud de patente, y/o publicación de solicitud de patente incorporada en la presente por referencia.

10 Listadas abajo están definiciones de varios términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones aplican a los términos conforme son usados a lo largo de la descripción (a menos que se limiten de otro modo en casos específicos) ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

15 A lo largo de la descripción, grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por un experto en el campo para proporcionar porciones y compuestos estables.

De conformidad con una convención usada en la técnica,



20 se usa en fórmulas estructurales en la presente para representar el enlace que es el punto de unión de la porción o sustituyente al núcleo o estructura de esqueleto.

Los términos “halo” y “halógeno”, como se usa en la presente, se refieren a F, Cl, Br, y I.

25 El término “ciano” se refiere al grupo -CN.

El término “amino” se refiere al grupo -NH₂.

30 El término “oxo” se refiere al grupo =O.

El término “alquilo” como se usa en la presente, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena recta como ramificada que contienen, por ejemplo, desde 1 hasta 12 átomos de carbono, desde 1 hasta 6 átomos de carbono, y desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, y t-butilo), y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo, y 4-metilpentilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo “C”, el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que un grupo particular puede contener. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” denota grupos alquilo de cadena recta y ramificada con uno a seis átomos de carbono.

40 El término “fluoroalquilo” como se usa en la presente, está propuesto para incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena recta como ramificada sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, “fluoroalquilo C₁₋₄” está propuesto para incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, y C₄ sustituidos con uno o más átomos de flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CF₃ y -CH₂CF₃.

45 El término “cianoalquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena recta como ramificada sustituidos con uno o más grupos ciano. Por ejemplo, “cianoalquilo” incluye -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, y cianoalquilo C₁₋₄.

50 El término “aminoalquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena recta como ramificada sustituidos con uno o más grupos amina. Por ejemplo, “aminoalquilo” incluye -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, y aminoalquilo C₁₋₄.

El término “hidroxialquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena recta como ramificada sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, “hidroxialquilo” incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, e hidroxialquilo C₁₋₄.

55 El término “hidroxi-fluoroalquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena recta como ramificada sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, “hidroxi-fluoroalquilo” incluye -CHFCH₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, e hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₄.

60 El término “cicloalquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo derivado de una molécula de hidrocarburo monocíclica o policíclica no aromática por remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono del anillo saturado. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo “C”, el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que un grupo cicloalquilo particular puede contener. Por ejemplo,

“cicloalquilo C₃-C₆” denota grupos cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

El término “alcoxi”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular precursora a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo metoxi (-OCH₃). Por ejemplo, “alcoxi C₁₋₃” denota grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono.

El término “alcoxialquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de su átomo de oxígeno a un grupo alquilo, el cual está unido a la porción molecular precursora, por ejemplo, grupo metoximetilo (-CH₂OCH₃). Por ejemplo, “alcoxialquilo C₂₋₄” denota grupos alcoxialquilo con dos a cuatro átomos de carbono, tales como -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, y -CH₂CH₂OCH₂CH₃.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, conmensurado con una relación de riesgo/beneficio razonable.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser proporcionados como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización puede ser empleada para proporcionar los compuestos de Fórmula (I) como sólidos amorfos.

Se debe entender además que, los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) están también dentro del alcance de la presente invención. El término “solvato” significa una asociación física de un compuesto de Fórmula (I) con una o más moléculas solventes, sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas solventes son incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato”, abarca solvatos tanto de fase de solución como aislables. Solvatos a modo de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo, y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Varias formas de profármacos son bien conocidas en la técnica y se describen en:

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Además, los compuestos de Fórmula (I), subsecuente a su preparación, pueden ser aislados y purificados para obtener una composición que contiene una cantidad por peso igual a, o mayor de 99% de un compuesto de Fórmula (I) (“sustancialmente puro”), el cual es entonces usado o formulado como se describe en la presente. Tales compuestos de Fórmula (I) “sustancialmente puros” también están contemplados en la presente como parte de la presente invención.

“Compuesto estable” y “estructura estable” significan indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención está propuesta para incluir compuestos estables.

“Cantidad terapéuticamente efectiva” está propuesta para incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos efectiva para actuar como un inhibidor a TLR7/8/9, o efectiva para tratar o prevenir estados de enfermedad autoinmunes y/o inflamatorios, tales como SLE, IBD, esclerosis múltiple (MS), y síndrome de Sjögren, y artritis reumatoide.

Como se usa en la presente, “tratar” o “tratamiento” cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir el estado de enfermedad que se origina en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero que aún no ha sido diagnosticado por tenerla; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión del estado de enfermedad.

Los compuestos de la presente invención están propuestos para incluir todos los isótopos de átomos que se originan en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por medio de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos isotópicamente etiquetados de la invención pueden en general, ser preparados por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en la presente, usando un reactivo isotópicamente etiquetado apropiado en lugar del reactivo no etiquetado de otro modo empleado. Por ejemplo, metilo (-CH₃) también incluye grupos metilo deuterados tales como -CD₃.

Utilidad

El sistema inmune ha involucrado defender el cuerpo de micro-organismos, virus, y parásitos que pueden causar infección, enfermedad o muerte. Los mecanismos reguladores complejos aseguran que los varios componentes celulares del sistema inmune dirigen las sustancias extraños u organismos, mientras no causan daño permanente o significativo al individuo. Mientras los eventos iniciadores no son bien entendidos en este momento, en estados de enfermedad autoinmune, el sistema inmune dirige su respuesta inflamatoria a órganos objetivo en el individuo afligido. Diferentes enfermedades autoinmunes son normalmente caracterizadas por el órgano objetivo o tejidos afectados iniciales o predominantes; tales como la articulación en el caso de artritis reumatoide, la glándula tiroidea en el caso de tiroiditis de Hashimoto, el sistema nervioso central en el caso de esclerosis múltiple, el páncreas en el caso de diabetes tipo I, y el intestino en el caso de enfermedad intestinal inflamatoria.

Los compuestos de la invención inhiben la señalización a través del receptor similar a Toll 7, o 8, o 9 (TLR7, TLR8, TLR9) o combinaciones de los mismos. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de condiciones asociadas con la inhibición de la señalización a través de uno o más de TLR7, TLR8, o TLR9. Tales condiciones incluyen enfermedades asociadas al receptor TLR7, TLR8, o TLR9, en las cuales los niveles de citocina son modulados como una consecuencia de la señalización intracelular.

Como se usa en la presente, los términos “tratar” o “tratamiento” abarca el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir o retardar la aparición del estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no ha sido diagnosticado por tenerla; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) lograr una completa o parcial reducción de los síntomas o estado de la enfermedad, y/o aliviar, mejorar, reducir, o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de TLR7, TLR8, o TLR9, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR7, TLR8, o TLR9, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, asma, enfermedad de injerto contra hospedero, rechazo al aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Grave, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis; enfermedades auto-inflamatorias que incluyen Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), Síndrome Periódico Asociado al Receptor del TNF (TRAPS, por sus siglas en inglés), Fiebre Mediterránea Familiar (FMF, por sus siglas en inglés), enfermedad de Stills de comienzo en adulto, artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas que incluyen diabetes tipo 2, aterosclerosis, infarto al miocardio; trastornos óseos destructivos tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado a mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como sepsias, choque séptico, y Shigellosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa o isquemias cerebrales causadas por lesión traumática, enfermedades virales y oncológicas tales como melanoma metastásico, sarcoma Kaposi, mieloma múltiple, infección por VIH, retinitis CMV, y SIDA.

Más particularmente, las condiciones o enfermedades específicas que pueden ser tratadas con los compuestos inventivos incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de angustia respiratoria de adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra hospedero, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de células-β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de células-β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva del neutrófilo; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgias debido a infección, caquexia secundaria a infección, formación queloide, formación de tejido cicatrizante, colitis ulcerativa, píresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma Kaposi, mieloma múltiple, sepsias, choque séptico, y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales que incluyen infección por hepatitis (que incluyen hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, AIDS, ARC o malignidades, y herpes; apoplejía, isquemia miocárdial, isquemia en infartos al miocardio, hipoxia por órgano, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, condiciones asociadas con prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2, y

pénfigo vulgar. Incluida en esta invención están métodos de tratamiento en los cuales la condición es seleccionada a partir de lupus que incluye lupus nefritis y lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), enfermedad de Cronh, colitis ulcerativa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, y pénfigo vulgar. También están incluidas modalidades en las cuales la condición es seleccionada a partir de lesión por reperfusión isquémica, que incluyen lesión por reperfusiones de isquemia cerebral que se originan de apoplejía y lesión por reperfusión isquémica cardíaca que se originan de infarto al miocardio. Otro modalidad es una en la cual la condición es mieloma múltiple.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de cáncer, que incluyen Macroglobulinemia de Waldenstrom (WM, por sus siglas en inglés), linfoma de células B grandes difusas (DLBCL, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), linfoma de células B grandes difusas cutáneas, y linfoma del CNS primario.

Además, los inhibidores de TLR7, TLR8, o TLR9 de la presente invención inhiben la expresión de proteínas pro-inflamatorias inducibles tales como prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2), también referida como ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, quimiocinas. Por consiguiente, las condiciones asociadas con TLR7/8/9 adicionales incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tales como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos inventivos también pueden ser usados para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, pero no se limitan a virus de anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, que incluyen virus de inmunodeficiencia felino, virus de inmunodeficiencia bovino, y virus de inmunodeficiencia canino.

La presente invención de este modo, proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo para uso en el tratamiento de tales condiciones, en un sujeto en necesidad del mismo. "Cantidad terapéuticamente efectiva" está propuesta para incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se administra sola o en combinación para inhibir la enfermedad inflamatoria crónica o enfermedad autoinmune.

Las modalidades para tratar condiciones asociadas a TLR7, TLR8, o TLR9 pueden comprender administrar compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales condiciones. Por consiguiente, "cantidad terapéuticamente efectiva" también está propuesta para incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es efectiva para inhibir TLR7, TLR8, o TLR9 y/o tratar enfermedades asociadas con TLR7, TLR8, o TLR9.

Ilustrativos de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos anti-inflamatorios supresivos de citocina (CSAID, por sus siglas en inglés), Interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG, por sus siglas en inglés); fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunómido, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); anti-malariales tales como hidroxiclороquina; fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores del TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor del TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden ser usados, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en la *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como se determina de otro modo por uno de habilidad ordinaria en la técnica. En las modalidades de la presente invención, tal(es) otro(s) agente(s) terapéuticos pueden ser administrados previo a, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos inventivos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar condiciones asociadas al receptor de TLR7/8/9, que incluyen enfermedades mediadas por el receptor de la familia IL-1 como se describe anteriormente.

Las composiciones inventivas pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe anteriormente y pueden ser formuladas, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como también aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, saborizantes, etc.), de conformidad con las técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además, composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio en general aceptado en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables son formulados de conformidad con un número de factores también dentro de la supervisión de aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Estos incluyen sin limitación, el tipo y naturaleza del agente activo que será formulado; el sujeto al cual la composición que contiene el agente será administrado; la ruta propuesta de administración de la composición; y, la indicación terapéutica que será dirigida. Los portadores farmacéuticamente

aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como también varias formas de dosificación sólidas y semi-sólidas. Tales portadores pueden incluir un número de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, tales ingredientes adicionales son incluidos en la formulación por varias razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica.

5 Las descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, y factores involucrados en su selección, se encuentran en varias fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ava. Edición (1985), la cual se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

10 Los compuestos de conformidad con la Fórmula (I) pueden ser administrados por cualquiera de los medios adecuados para la condición que será tratada, lo cual puede depender de la necesidad para el tratamiento específico del sitio o cantidad del compuesto de Fórmula (I) que será suministrada.

También abarcada dentro de esta invención está una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos (colectivamente referidos en la presente como materiales "portadores"), y, si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados por cualquier ruta adecuada, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada a tal ruta, y en una dosis efectiva para el tratamiento propuesto. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, ser administrados oralmente, mucosalmente, o parenteralmente que incluyen intravascularmente, intravenosamente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, e intrasternalmente en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes, y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el portador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente desintegrante tal como crospovidona. La mezcla portadora puede ser llenada en una cápsula de gelatina o comprimida como una tableta. La composición farmacéutica puede ser administrada como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, cápsula líquida, suspensión, o líquido. La composición farmacéutica es preferiblemente elaborada en la forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser proporcionada como una tableta o cápsula que comprende una cantidad del ingrediente activo en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta 1000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0,25 hasta 250 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 hasta 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la condición del paciente y otros factores, pero, puede ser determinada usando métodos de rutina.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en la presente puede, por ejemplo, ser suministrada oralmente mediante cualquiera de las preparaciones orales adecuadas y aceptables. Preparaciones orales a modo de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, tabletas, trociscos, grageas, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes, y elixires. Las composiciones farmacéuticas propuestas para administración oral pueden ser preparadas de conformidad con cualquiera de los métodos conocidos en la técnica para manufacturar composiciones farmacéuticas propuestas para administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente sabrosas, una composición farmacéutica de conformidad con la invención puede contener al menos un agente seleccionado a partir de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes, y agentes preservadores.

Una tableta puede, por ejemplo, ser preparada mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico adecuado para la manufactura de tabletas. Excipientes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, y fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz, y ácido algínico; agentes de unión, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, y acacia; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco. Adicionalmente, una tableta puede ser ya sea no cubierta, o cubierta por técnicas conocidas para ya sea enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable, o retardar la desintegración y absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, de este modo, sostener los efectos del ingrediente activo por un periodo más largo. Materiales enmascaradores del sabor solubles en agua a modo de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Materiales de retardo de tiempo a modo de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa y butirato acetato de celulosa.

60 Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, ser preparadas mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio; y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, ser preparadas mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un portador soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio aceitoso, tal como, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida, y aceite de oliva.

Una suspensión acuosa puede ser preparada, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la manufactura de una suspensión acuosa. Excipientes a modo de ejemplo adecuados para la manufactura de una suspensión acuosa, incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido que se origina naturalmente, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetilen-oxietanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saborizante; y/o al menos un agente endulzante, que incluye pero no se limita a, por ejemplo, sacarosa, sacarina, y aspartame.

Las suspensiones aceitosas pueden, por ejemplo, ser preparadas suspendiendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en ya sea un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de maní; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Cualquier suspensión aceitosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja; parafina dura; y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión aceitosa sabrosa, al menos uno de los agentes endulzantes ya descritos en la presente anteriormente, y/o al menos un agente saborizante pueden ser agregados a la suspensión aceitosa. Una suspensión aceitosa puede además, contener al menos un conservante, que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, un anti-oxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado, y alfa-tocoferol.

Polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, ser preparados mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un agente de dispersión y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Agentes dispersantes, agentes humectantes, y agentes de suspensión adecuados son como se describen ya anteriormente. Conservantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, anti-oxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agentes endulzantes; agentes saborizantes; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de Fórmula (I) por lo tanto puede, por ejemplo, ser preparada como una emulsión aceite en agua. La fase aceitosa de las emulsiones que comprenden compuestos de Fórmula (I) puede ser constituida de ingredientes conocidos en una manera conocida. La fase aceitosa puede ser proporcionada mediante, pero no se limita a, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de maní; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Mientras la fase puede comprender solamente un emulsificador, puede comprender una mezcla de al menos un emulsificador con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Agentes emulsificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fosfátidos que se originan naturalmente, por ejemplo, lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Preferiblemente, un emulsificador hidrofílico se incluye junto con un emulsificador lipofílico el cual actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el(los) emulsificador(es) con o sin estabilizador(es) constituyendo la así llamada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y grasa constituyen la así llamada base de ungüento emulsificante la cual forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente endulzante, un agente saborizante, un conservante, y/o un antioxidante. Emulsificadores y estabilizadores de emulsión adecuados para uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden por ejemplo, también ser suministrados intravenosamente, subcutáneamente, y/o intramuscularmente mediante cualquier forma inyectable adecuada y farmacéuticamente aceptable. Las formas inyectables a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y solventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Formulaciones para administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones de inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden ser preparadas a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para uso en las formulaciones para administración oral, o usando otros agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión. Los compuestos pueden ser disueltos en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto, y/o varios amortiguadores. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El ingrediente activo también puede ser administrado por inyección como una composición con portadores adecuados que incluyen salina, dextrosa, o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de

cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos, estériles, son convencionalmente empleados como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blando puede ser empleado, que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

Una microemulsión aceite en agua inyectable estéril puede, por ejemplo, ser preparada mediante 1) disolviendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en una fase aceitosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite y lecitina de soja; 2) combinar la Fórmula (I) que contiene fase aceitosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesar la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede ser preparada de conformidad con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, una solución o suspensión acuosa estéril puede ser preparada con un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como, por ejemplo, 1,3-butanodiol; y una suspensión oleaginosa estéril puede ser preparada con un solvente aceptable no tóxico estéril o medio de suspensión, tal como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.

Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármaco auto-emulsificantes (SEDDS, por sus siglas en inglés) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensoactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tales como tensoactivo CREMOPHOR (BASF), u otras matrices de suministro polimérico similares, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como alfa-, beta-, y gamma-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden ser usados ventajosamente para mejorar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención, pueden ser procesados de conformidad con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para administración a pacientes, que incluyen humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores, amortiguadores etc. Las tabletas y píldoras también pueden ser preparadas adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, endulzantes, saborizantes, y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que son administradas y el régimen de dosificación para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención, dependen de varios factores, que incluyen la edad, peso, sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. De este modo, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede ser determinado rutinariamente usando métodos estándares. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y muy preferiblemente entre aproximadamente 0,005 hasta 10 mg/kg de peso corporal, pueden ser apropiados. La dosis diaria puede ser administrada en una a cuatro dosis por día. Otros esquemas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por dos ciclos por día.

Para propósitos terapéuticos, los compuestos activos de esta invención son ordinariamente combinados con uno o más adyuvantes apropiados a la ruta indicada de administración. Si se administran oralmente, los compuestos pueden ser mezclados con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquilcelulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfóricos y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y después tableteados o encapsulados para administración conveniente. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada ya que puede ser proporcionada en una dispersión de un compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y opcionalmente un agente adicional seleccionado a partir de cualquier portador, adyuvante, y vehículo

farmacéuticamente aceptable. Composiciones alternas de esta invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también abarca un artículo de manufactura. Como se usa en la presente, el artículo de manufactura está propuesto para incluir, pero no se limita a, kits y paquetes. El artículo de manufactura de la presente invención, comprende: (a) un primer contenedor; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer contenedor, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (c) un inserto de paquete que indica que la composición farmacéutica puede ser usada para el tratamiento de un trastorno inflamatorio y/o una enfermedad autoinmune (como se define previamente). En otra modalidad, el inserto de paquete declara que la composición farmacéutica puede ser usada en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno inflamatorio y/o una enfermedad autoinmune. El artículo de manufactura puede comprender además: (d) un segundo contenedor, en donde los componentes (a) y (b) están localizados dentro del segundo contenedor y el componente (c) está localizado dentro o fuera del segundo contenedor. Localizado dentro del primero y segundo contenedores significa que el contenedor respectivo retiene el artículo dentro de sus límites.

El primer contenedor es un receptáculo es usado para retener una composición farmacéutica. Este contenedor puede ser para manufacturación, almacenamiento, transportación, y/o sellado por volumen/individual. El primer contenedor está propuesto para cubrir una botella, jarra, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación de crema), o cualquier otro contenedor usado para manufacturar, retener, almacenar, o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo contenedor es uno usado para retener el primer contenedor y, opcionalmente, el inserto de paquete. Ejemplos del segundo contenedor incluyen, pero no se limitan a, cajas (por ejemplo, cartón o plástico), cajas, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsas pequeñas, y sacos. El inserto de paquete puede ser físicamente unido al exterior del primer contenedor mediante cinta, pegamento, grapas, u otro método de unión, o puede descansar dentro del segundo contenedor sin algún medio físico de unión al primer contenedor. Alternativamente, el inserto de paquete está localizado en el exterior del segundo contenedor. Cuando se localizado en el exterior del segundo contenedor, es preferible que el inserto de paquete sea físicamente unido mediante cinta, pegamento, grapas, u otro método de unión. Alternativamente, puede estar adyacente a, o tocar el exterior del segundo contenedor sin ser físicamente unido.

El inserto de paquete es un rótulo, etiqueta, marcador, etc., que menciona información con relación a la composición farmacéutica localizada dentro del primer contenedor. La información mencionada usualmente será determinada por la agencia reguladora que gobierna el área en la cual el artículo de manufactura será vendido (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos). En una modalidad, el inserto de paquete menciona específicamente las indicaciones para las cuales la composición farmacéutica ha sido aprobada. El inserto de paquete puede ser elaborado de cualquier material en el cual una persona puede leer información contenida en esta o por esta. Por ejemplo, el inserto de paquete es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, aluminio, papel de respaldo adhesivo o plástico, etc.) en el cual la información deseada se ha formado (por ejemplo, impresa o aplicada).

Métodos de preparación

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados en un número de formas bien conocidas para un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados usando los métodos descritos abajo, junto con los métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones a estas como se aprecia por aquellos expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos abajo.

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones son realizadas en solventes apropiados a los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que son efectuadas. También, en la descripción de los métodos de síntesis descritos abajo, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen elección de solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de desarrollo, son elegidos por ser las condiciones estándares para tal reacción, las cuales pueden ser fácilmente reconocidas por un experto en la técnica. Se entiende por un experto en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente aparentes para un experto en la técnica y métodos alternos deben entonces ser usados. Esto algunas veces requiere un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de reacción de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración mayor en la planeación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una cuenta autorizada que describe las muchas alternativas al practicante entrenado Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons, 1999).

Ejemplos

La preparación de compuestos de Fórmula (I), e intermediarios usados en la preparación de compuestos de Fórmula (I), puede ser preparada usando procedimientos conocidos en los siguientes Ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos, y los compuestos actuales preparados en estos Ejemplos, no están significando ser limitantes, sino están significando que demuestran cómo pueden ser preparados los compuestos de Fórmula (I). Los materiales de partida y reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan por un procedimiento descrito en la presente, son en general, ya sea comercialmente disponibles, o son reportados en la literatura química, o pueden ser preparados usando procedimientos descritos en la literatura química.

10 ABREVIATURAS

	Ac	acetilo
	ACN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético
15	anhid.	anhidro
	ac.	acuoso
	Bn	bencilo
	Bu	butilo
	Boc	terc-butoxicarbonilo
20	CV	Volúmenes de columna
	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DMAP	dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
25	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
	Et	etilo
	EtOH	etanol
30	H o H ₂	hidrógeno
	h, hr u hrs	hora(s)
	HCTU	hexafluorofosfato de O-(6-Clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	hex	hexano
	i	iso
35	IPA	alcohol isopropílico
	HOAc	ácido acético
	HCl	ácido clorhídrico
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	LC	cromatografía líquida
40	M	molar
	mM	milimolar
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	MHz	megahertz
45	min.	minuto(s)
	mins	minuto(s)
	M ⁺¹	(M+H) ⁺
	MS	espectrometría de masas
	n o N	normal
50	NBS	n-bromosuccinimida
	nm	nanómetro
	nM	nanomolar
	NMP	N-metilpirrolidina
	Pd/C	paladio en carbono
55	PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio
	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
	Pr	propilo
60	PSI	libras por pulgada cuadrada
	PyBOP	hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio
	Tiempo Ret.	tiempo de retención
	sat.	saturado
	SFC	cromatografía de fluido supercrítico
65	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético

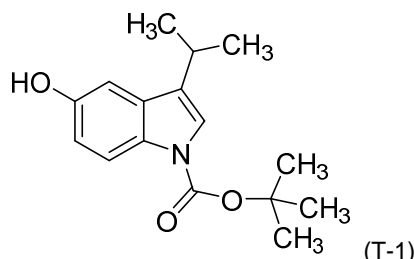
THF tetrahidrofurano

Condiciones de HPLC Preparativa y Analítica:

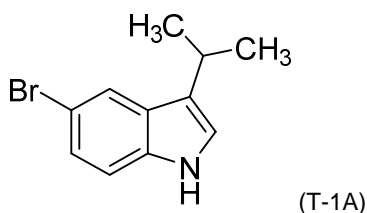
- 5 QC-ACN-AA-XB: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, después, una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1,0 mL/min; Detección: UV a 220 nm.
- 10 QC-ACN-TFA-XB: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1% de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1% de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, después, una retención de 0,75 minutos a 100% de B; Flujo: 1,0 mL/min; Detección: UV a 220 nm.
- 15 Method A1: L3 Acquity: Columna: (LCMS) UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil: (A) agua; (B) acetonitrilo; Amortiguador: 0,05% de TFA; Intervalo de Gradiente: 2%-98% de B (0 a 1 min) 98%B (a 1,5 min) 98%-2% de B (a 1,6 min); Tiempo de Gradiente: 1,6 min; Velocidad de Flujo: 0,8 mL/min; Tiempo de Análisis: 2,2 min; Detección: Detector 1: UV a 220 nm; Detector 2: MS (ESI⁺).
- 20 Método B1: L2 Aquity(4); Columna: (LCMS) UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil: (A) agua; (B) acetonitrilo; Amortiguador: 0,05% de TFA; Intervalo de Gradiente: 2%-98% de B (0 a 1 min) 98%B (a 1,5 min) 98%-2% de B (a 1,5 min); Tiempo de Gradiente: 1,8 min; Velocidad de Flujo: 0,8 mL/min; Tiempo de Análisis: 2,2 min; Detección: Detector 1: UV a 220 nm; Detector 2: MS (ESI⁺).
- 25 (A): Column-Ascentis Express C18 (50 X 2,1 mm-2,7 µm) Fase Móvil A: 10 mM de NH₄COOH en agua: ACN (98:02); Fase Móvil B: 10 mM de NH₄COOH en agua: ACN (02:98), Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, Flujo = 1 mL/min.
- (D): Kinetex XB-C18 (75 x 3 mm) 2,6 micras; Solvente A: 10 mM ammonium formate en agua: acetonitrilo (98:02); Fase Móvil B: 10 mM de formiato de amonio en agua: acetonitrilo (02:98); Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos; Velocidad de Flujo: 1,1 mL/min; Detección: UV a 220 nm.

PLANTILLA 1

- 30 5-hidroxi-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

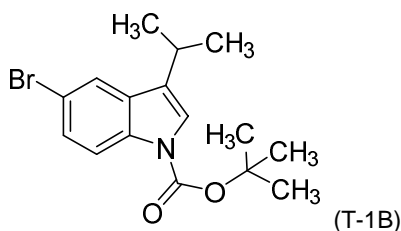


- 35 Intermediario T-1A: 5-bromo-3-isopropil-1H-indol



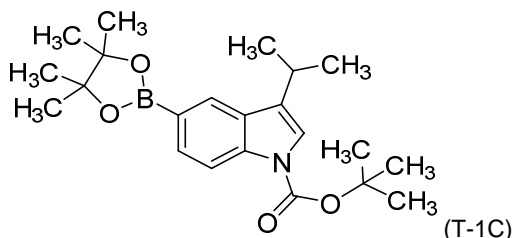
- Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con trietilsilano (8,90 g, 77 mmol), ácido tricloroacético (6,25 g, 38,3 mmol) y tolueno (50 mL). La solución se calentó a 70 °C. Una solución de 5-bromo-1H-indol (5,0 g, 25,5 mmol) y acetona (2,247 mL, 30,6 mmol) en tolueno (30 mL) se agregó por goteo mediante un embudo de adición. La solución marrón resultante se calentó a 70 °C por 1,5 h. La solución se enfrió a 10 °C. La reacción se apagó con 10% bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró bajo vacío para proporcionar compuesto crudo. El material crudo se purificó usando cromatografía de gel de sílice eluyendo con 5% acetato de etilo en hexanos para dar 5-bromo-3-isopropil-1H-indol (5,5 g, 23,10 mmol 95% de rendimiento) como un aceite. Tiempo de retención LC 1,42 min [D]. MS m/z: 238,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03-10,90 (m, 1H), 7,75-7,64 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 3,19-3,04 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H).

- 50 Intermediario T-1B: 5-bromo-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 5-bromo-3-isopropil-1H-indol (1,13 g, 4,75 mmol) en THF (9,49 mL) se agregó DMAP (0,116 g, 0,949 mmol) y trietilamina (0,661 mL, 4,75 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente mientras se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (1,102 mL, 4,75 mmol) durante 5 minutos. La solución incolora se agitó por 3 horas a temperatura ambiente y la solución se concentró bajo vacío para dar un sólido aceitoso amarillento. El material se purificó por cromatografía en columna (40 g Sílice) eluyendo con un gradiente de 100% hexanos a 50% EtOAc/hexanos. Fracciones similares se combinaron y concentraron bajo vacío para proporcionar 5-bromo-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,73 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido. Tiempo de retención LC 1,47min [A1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J=0,6 Hz, 1H), 3,11 (qd, J=6,9, 6,1 Hz, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,27 (d, J=6,8 Hz, 6H).

Intermediario T-1C: 3-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



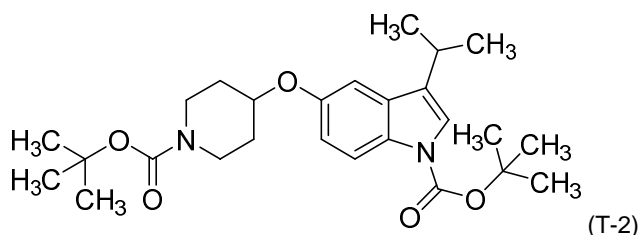
A un matraz que contiene 5-bromo-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,73 mmol) se agregaron tolueno (23,65 mL) y cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (0,045 g, 0,118 mmol). El matraz se selló con un septo de caucho, se evacuó y desgasificó con N₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 min. Se agregaron Trietilamina (3,30 mL, 23,65 mmol) (previamente desgasificado) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,030 mL, 7,10 mmol). El vial se calentó a 75 °C por 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se pasó a través de una almohadilla de celite y se concentró bajo vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (40 g Sílice, 100% hexanos a 50% EtOAc/hexanos). Fracciones similares se concentraron bajo vacío para dar un aceite dorado ligero el cual se purificó por cromatografía en columna (25g Sílice, 100% hexanos-50% EtOAc/hexanos). Fracciones similares se combinaron y concentraron bajo vacío para proporcionar 3-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,11 mmol, 65,8% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M⁺) m/z: 386,2. Tiempo de retención LC 1,32 min [A1]. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 1,68-1,66 (m, 9H), 1,38 (s, 12H), 1,36 (d, J=7,0 Hz, 6H).

Plantilla 1: 5-hidroxi-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

A un matraz que contiene 3-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 2,85 mmol) se agregaron THF (28,5 mL) e hidróxido de sodio (14,27 mL, 14,27 mmol). El matraz se enfrió a 0 °C. Peróxido de hidrógeno (0,583 mL, 5,71 mmol) se agregó por goteo durante 10 minutos. Se continuó la agitación por 30 minutos. La solución se acidificó a pH 5 con HCl 1 N. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo vacío para dar un aceite claro. El aceite claro se purificó por cromatografía en columna (25 sílice, 100% hexanos-50% EtOAc/hexanos), fracciones similares se combinaron y concentraron para proporcionar 5-hidroxi-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (577 mg, 2,075 mmol, 72,7% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (M⁺) m/z: 220,1 (MH⁺-terc butilo). Tiempo de retención LC 1,04 min [A1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,91 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,06-2,91 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,26 (d, J=6,8 Hz, 6H).

PLANTILLA 2

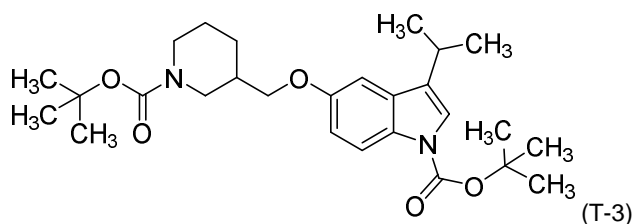
5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



A un matraz que contiene 5-hidroxi-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (577 mg, 2,096 mmol) se agregaron THF (40 mL), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (590 mg, 2,93 mmol), y se agregó trifenilfosina (769 mg, 2,93 mmol). El matraz se enfrió a 0 °C y (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (740 mg, 2,93 mmol). El matraz se lavó a chorro con N₂ y se agitó por 1 hora a 0 °C. El matraz se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. LCMS indicó que la reacción se completó. Se agregaron 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (590 mg, 2,93 mmol), trifenilfosina (769 mg, 2,93 mmol), y (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (740 mg, 2,93 mmol) al matraz. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C por 3 horas punto en el cual la reacción se completó. Se agregó agua (25 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para dar una espuma blancuzca, el cual se purificó por cromatografía en columna (25g Sílice, 100% hexanos-50% EtOAc/hexanos). Fracciones similares se combinaron y concentraron bajo vacío para proporcionar 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (661 mg, 1,427 mmol, 68,1% de rendimiento) como una espuma blancuzca. MS (M⁺) *m/z*: 347,1 (MH⁺-2terc butil). Tiempo de retención LC 1,30 min [A1]. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,00 (br. s., 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,07 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,48 (tt, J=7,1, 3,4 Hz, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 2H), 3,06 (spt, J=6,7 Hz, 1H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,34 (d, J=6,8 Hz, 6H).

PLANTILLA 3

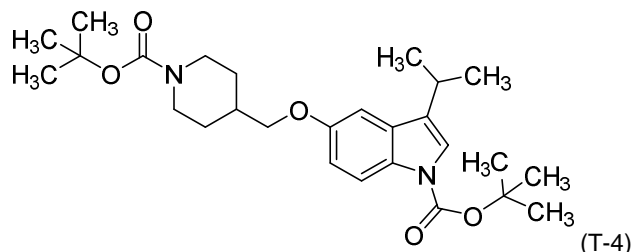
5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



Se preparó la Plantilla 3 de conformidad con la preparación general descrita en la Plantilla 2 utilizando 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS # 4606-65-9). Se aisló 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,190 mmol, 52,4% de rendimiento). MS (M⁺) *m/z*: 473,3. Tiempo de retención LC 1,33 min [A1].

PLANTILLA 4

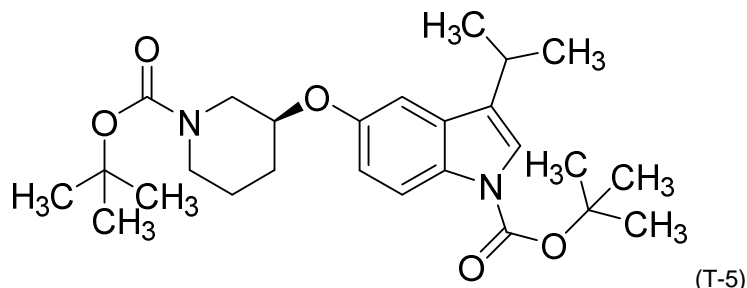
5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



Se prepare la Plantilla 4 de conformidad con la preparación general descrita en la Plantilla 2 utilizando 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS# 123855-51-6). Se aisló 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (681 mg, 1,441 mmol, 52,9% de rendimiento). MS (M⁺) *m/z*: 361,1 (MH⁺- 2 terc-butilo). Tiempo de retención LC 1,32 min [A1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J=9,0, 2,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J=11,9 Hz, 2H), 3,88 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,77 (d, J=10,6 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,28 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,23-1,09 (m, 2H).

PLANTILLA 5

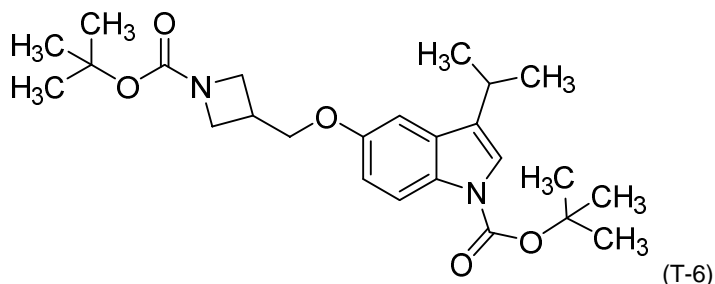
5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



Se preparó la Plantilla 5 de conformidad con la preparación general descrita en la Plantilla 2 utilizando 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (CAS# 143900-43-0). Se aisló 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (200 mg, 0,436 mmol, 42,9% de rendimiento). MS (M^{+1}) m/z : 347,1 (MH^{+} - 2 terc-butilo). Tiempo de retención LC 1,30 min [A1].

PLANTILLA 6

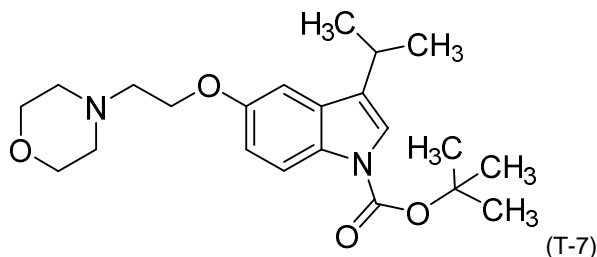
5-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



Se preparó la Plantilla 6 de conformidad con la preparación general descrita en la Plantilla 2 utilizando 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS# 142253-56-3). Se aisló 5-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (672 mg, 1,512 mmol, 83% de rendimiento). MS (M^{+1}) m/z : 332,8 (MH^{+} - 2 terc-butilo). Tiempo de retención LC 1,25 min [A1].

PLANTILLA 7

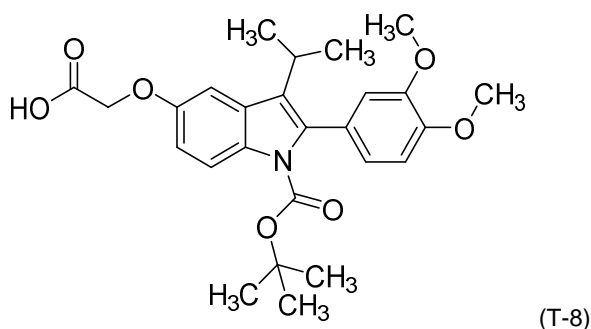
3-isopropil-5-(2-morfolinoetoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



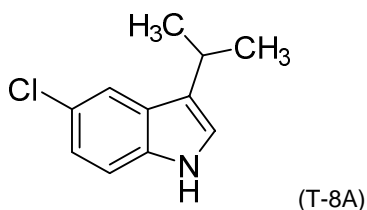
Se preparó la Plantilla 7 de conformidad con la preparación general descrita en la Plantilla 2 utilizando 2-morfolinoetanol (CAS# 622-40-2). Se aisló 3-isopropil-5-(2-morfolinoetoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (31 mg, 0,080 mmol, 27,5% de rendimiento). MS (M^{+1}) m/z : 388,9. Tiempo de retención LC 0,86 min [A1].

PLANTILLA 8

Ácido 2-((1-(terc-butoxicarbonil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)acético

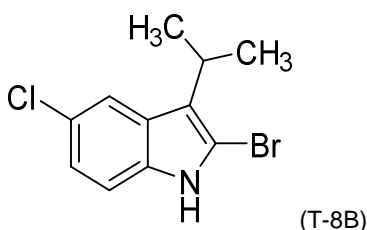


Intermediario T-8A: 5-cloro-3-isopropil-1H-indol



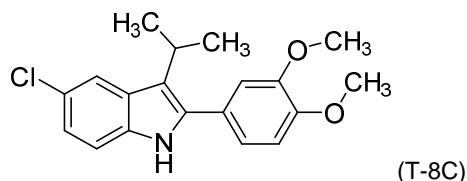
En un matraz de fondo redondo de 500 ml se agregaron 5-cloro-1H-indol (5 g, 33,0 mmol), ácido tricloroacético (8,08 g, 49,5 mmol) y trietilsilano (15,80 mL, 99 mmol) en tolueno (200 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua helada (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (2 X 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con 1,5 M solución dibásica de fosfato de potasio (2X 100 mL) y solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1X 100 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se disolvió en una cantidad pequeña de DCM y se cargó en una columna 120 g de gel de sílice ISCO pre-ensada y se eluyó sobre un gradiente 20 min con 0%-50% de EtOAc en hexanos para proporcionar 5-cloro-3-isopropil-1H-indol (6 g, 31,0 mmol, 94 % de rendimiento). MS (M⁺) *m/z*: 194. Tiempo de retención LC 1,20 min [QC-ACN-TFA-XB]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (br s, 1H), 7,55 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 1,29 (d, *J*=6,8 Hz, 6H).

Intermediario T-8B: 2-bromo-5-cloro-3-isopropil-1H-indol



Se disolvió 5-cloro-3-isopropil-1H-indol (7,79 g, 40,2 mmol) (T-1A) en DCE (80 mL). Se agregó NBS (6,80 g, 38,2 mmol) en DCE (80 mL) mediante un embudo de goteo durante 15 minutos. El análisis LCMS muestra reacción completa. La reacción se apagó por adición de 10% solución de sulfito de sodio acuoso (25 mL). La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron para proporcionar 2-bromo-5-cloro-3-isopropil-1H-indol (10,9g, 100%) como un aceite marrón oscuro. MS (M⁺) *m/z*: 272/274. Tiempo de retención LC 1,08 min [Método B1]. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,93 (br. s., 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 3,20 (quin, *J*=7,1 Hz, 1H), 1,40 (d, *J*=7,0 Hz, 6H).

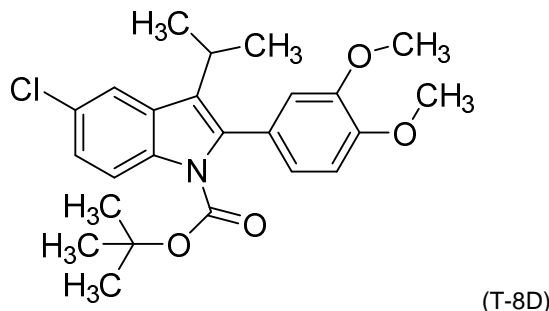
Intermediario T-8C: 5-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol



A una mezcla que contiene 2-bromo-5-cloro-3-isopropil-1H-indol (28 g, 103 mmol), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (18,69 g, 103 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-DCM (4,20 g, 5,14 mmol) en THF (200 mL) se agregó solución acuosa 3 M de fosfato tripotásico (103 mL, 308 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno por 5 minutos y se calentó

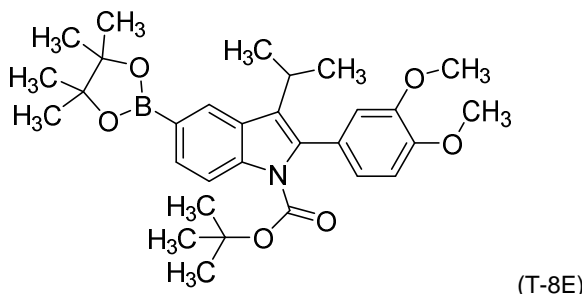
a 50 °C por 3 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El material crudo se disolvió en DCM (150 mL) y agua (250 mL) se agregó lentamente. La mezcla de reacción se agitó resultando en la formación de precipitado. Lo precipitado se filtró y se lavó con éter de di-etilo (150 mL) para proporcionar 5-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol (28g, 81% de rendimiento) como sólido amarillo ligero. MS (M^{+1}) m/z : 330. Tiempo de retención LC 2,6 min [A].

Intermediario T-8D: 5-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



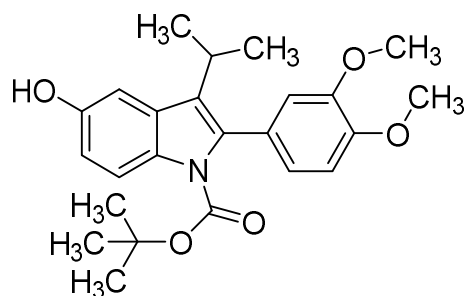
A una solución que contiene 5-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol (T-8C) (1,8 g, 5,46 mmol) en THF (20 mL) se agregó BOC-anhídrido (1,521 mL, 6,55 mmol) seguido por la adición de TEA (0,761 mL, 5,46 mmol) y DMAP (0,133 g, 1,092 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 4 h y se concentró *in vacuo*. El residuo se re-disolvió en DCM (10 mL), se adsorbió a una cantidad pequeña de gel de sílice (20 g) y se purificó en Columna de sílice ISCO (24 g) usando hexanos/EtOAc 0%-50% durante un gradiente 5 min para proporcionar 5-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 5,12 mmol, 94 % de rendimiento). MS (M^{+1}) m/z : 430. Tiempo de retención LC 1,3 min [B1].

Intermediario T-8E: 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 5,56 mmol), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(ii) (0,053 g, 0,139 mmol), y S-Phos (0,228 g, 0,556 mmol) en un vial de tapón de rosca se agregó dioxano (25 mL) seguido por la adición de TEA (25 mL, 179 mmol) y pinacolborano (1,614 mL, 11,13 mmol). El vial se filtró con una tapa de septo revestida con Teflón. El sistema se evacuó bajo vacío (mediante una aguja de una línea de conector nitrógeno/vacío) y se relleno nuevamente con gas nitrógeno. El procedimiento se repitió tres veces. La aguja se removió y el vial se calentó a 85 °C por 4 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en una cantidad pequeña de DCM, se adsorbió a 5 g de sílice, y se purificó en cartucho de gel de sílice en columna ISCO 80 g el cual se eluyó con un gradiente 20 min de 0%-50% hexanos/etilacetato para proporcionar 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 4,79 mmol, 86 % de rendimiento). MS (M^{+1}) m/z : 522. Tiempo de retención LC 1,3 min [B1].

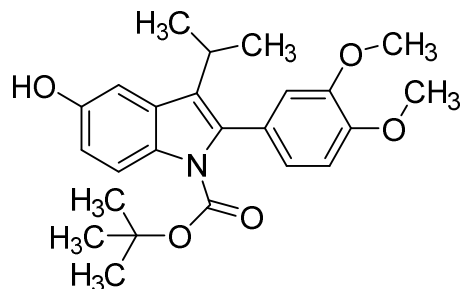
Intermediario T-8F: 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-hidroxi-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



(T-8F)

A una solución enfriada (baño de hielo) que contiene 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (T-8E) (2,5 g, 4,8 mmol) en THF (25 mL) se agregó hidróxido de sodio acuoso 1 N (24 mL, 24 mmol) seguido por la adición por goteo de peróxido de hidrógeno (2,5 mL, 24 mmol), 30% en agua. La mezcla se agitó por uno 30 min adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), y se lavó con 10% solución acuosa de bisulfito de sodio (2X 50 mL) y solución de NaCl acuosa saturada (1 X 25 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El producto crudo se disolvió en una cantidad pequeña de DCM y se cargó en una columna ISCO 40 g de gel de sílice la cual se eluyó sobre un gradiente 15 min con 0%-100% hexanos/etilacetato para proporcionar 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-hidroxi-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,25 g, 3,04 mmol, 63,4 % de rendimiento). MS (M^+) m/z : 412. Tiempo de retención LC 1,03 min [B1]. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,14 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,95-6,82 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (quin, $J=7,1$ Hz, 1H), 1,32 (d, $J=7,1$ Hz, 6H), 1,29-1,24 (m, 9H).

Intermediario T-8G: 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



(T-8G)

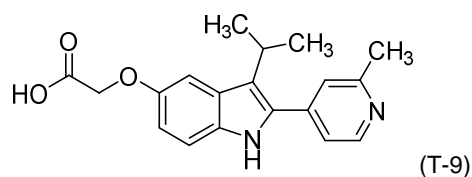
A una mezcla que contiene 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-hidroxi-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (T-8F) (1 g, 2,4 mmol) y carbonato de cesio (1,9 g, 4,9 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregó bromoacetato de etilo (0,40 mL, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se diluyó con éter dietílico (50 mL) y los sólidos se filtraron a través de una almohadilla de celite. Lo filtrado se concentró y el material crudo se disolvió en una cantidad pequeña de DCM y se cargó en una columna ISCO 24 g de gel de sílice la cual se eluyó sobre un gradiente 10 min con 0%-50% hexanos/etilacetato para proporcionar 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 2,412 mmol, 99 % de rendimiento). MS (M^+) m/z : 498. Tiempo de retención LC 1,15 min [B1].

Plantilla T-8:

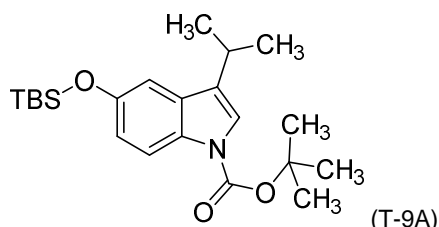
A una solución que contiene 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,25g, 2,5 mmol), en THF/MeOH (20 mL/5 mL) se agregó solución de NaOH 1 N acuosa (5 mL, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 4 h, después se concentró a ~ 10 mL y se acidificó a pH 6 usando HCl acuoso 1 N. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua y éter dietílico y se secaron para proporcionar ácido 2-((1-(terc-butoxicarbonil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)acético (1 g, 99% de rendimiento). MS (M^+) m/z : 470. Tiempo de retención LC 1,01 min [B1]. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,22 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,99 (dd, $J=9,1$, 2,6 Hz, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,83 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 3H), 3,92-3,85 (m, 3H), 3,00-2,89 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 3H), 1,32-1,31 (m, 3H), 1,29-1,26 (m, 8H).

PLANTILLA 9

Ácido 2-((1-(terc-butoxicarbonil)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)acético

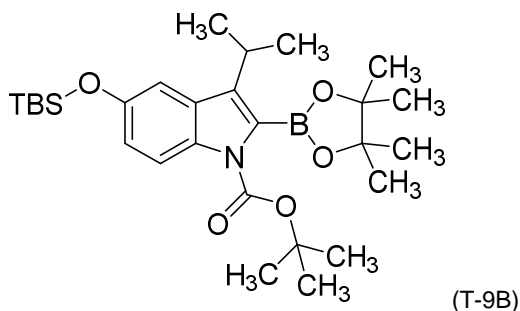


Intermediario T-9A: 5-((terc-butilodimetilsilil)oxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



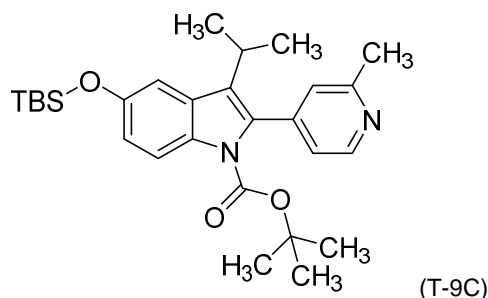
A una solución que contiene 5-hidroxi-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (T-1) (750 mg, 2,7 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron TBDMS-Cl (452 mg, 3,00 mmol) e imidazol (185 mg, 2,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 20 h y se concentró, se disolvió en etilacetato (100 mL), se lavó con solución de HCl acuosa 0,1 M (100 mL), agua (100 mL), y solución de NaCl acuosa saturada (50 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en una cantidad pequeña de DCM y se cargó en una columna ISCO 12 g de gel de sílice la cual se eluyó sobre un gradiente 15 min con 0%-10% hexanos/etilacetato para proporcionar 5-((terc-butilodimetilsilil)oxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,797 mmol, 66,0 % de rendimiento). MS (M⁺) *m/z*: 390. Tiempo de retención LC 1,51 min [B1].

Intermediario T-9B: 5-((terc-butilodimetilsilil)oxi)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



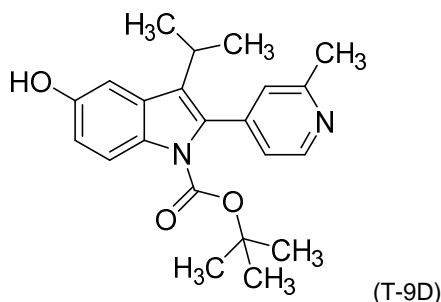
Una solución que contiene 5-((terc-butilodimetilsilil)oxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,797 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,458 mL, 2,246 mmol) en THF (12 mL) se enfrió a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con LDA (2 M THF) (1,168 mL, 2,336 mmol). La mezcla de reacción se calentó a -30 °C durante 1 h y se agitó a esta temperatura por 1 h. La mezcla de reacción se trató con solución de NH₄Cl acuosa saturada (10 mL). El baño helado se removió y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (20 mL). Los contenidos de reacción se vertieron en un embudo separador, la capa acuosa se removió, y la capa orgánica se lavó con agua (50 mL), y solución de NaCl acuosa saturada (20 mL). La capa orgánica se secó Na₂SO₄, se filtró y concentró *in vacuo* para dar material crudo. El material crudo se disolvió en una cantidad pequeña de DCM y se cargó en un gel de sílice ISCO (columna ISCO 12 g) la cual se eluyó sobre un gradiente 10 min con 0%-10% hexanos/etilacetato para proporcionar 5-((terc-butilodimetilsilil)oxi)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,358 mmol, 76 % de rendimiento). MS (M⁺) *m/z*: 516. Tiempo de retención LC 1,55 min [B1].

Intermediario T-9C: 5-((terc-butilodimetilsilil)oxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



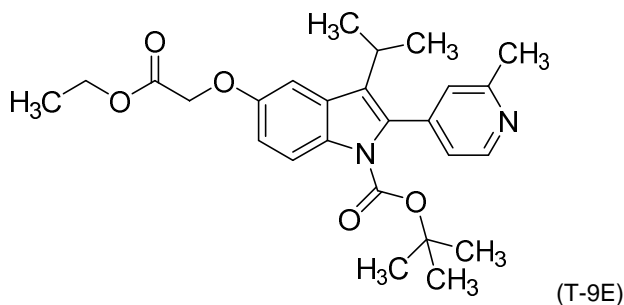
A una mezcla que contiene 5-((terc-butilodimetilsilil)oxi)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 4,3 mmol), 4-bromo-2-metilpiridina (0,633 mL, 5,3 mmol), y Xphos Pd G2 (0,101 g, 0,13 mmol) en un vial de tapón de rosca se agregó THF (25 mL) seguido por la adición de una solución acuosa de fosfato de potasio, tribásico (4,5 mL, 13,5 mmol). El vial se filtró con una tapa de septo revestida con Teflón. El sistema se evacuó bajo vacío (mediante una aguja de una línea de conector nitrógeno/vacío) y se relleno nuevamente con gas nitrógeno. El procedimiento se repitió tres veces. La aguja se removió y el vial se calentó a 75 °C por 18h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución de NaCl acuosa saturada (25 mL). Lo orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. El producto crudo se disolvió en una cantidad pequeña de DCM y se cargó en una columna ISCO 40 g de gel de sílice la cual se eluyó sobre un gradiente 15 min con 0%-50% hexanos/etilacetato para proporcionar 5-((terc-butilodimetilsilil)oxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 3,74 mmol, 88% de rendimiento). MS (M⁺) m/z: 481. Tiempo de retención LC 1,12 min [B1].

Intermediario T-9D: 5-hidroxi-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución que contiene 5-((terc-butilodimetilsilil)oxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,83 mmol) en THF (10 mL) se agregó solución TBAF 1 M en THF, (1,7 mL, 1,7 mmol). La mezcla se agitó por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con amortiguador a pH 7 (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con agua (1 X 30 mL) y solución de NaCl acuosa saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron para proporcionar 5-hidroxi-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,819 mmol, 98 % de rendimiento). MS (M⁺) m/z: sin ion precursor presente. Tiempo de retención LC 1,07 min [Método B1]. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62-8,54 (m, 1H), 8,22 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,02 (dd, J=9,1, 2,6 Hz, 1H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,29-1,21 (m, 9H).

Intermediario T-9E: 5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución que contiene 5-hidroxi-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,819 mmol) y carbonato de cesio (533 mg, 1,637 mmol) en DMF (5 mL) se agregó 2-bromoacetato de etilo (0,100 mL, 0,901 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con solución de LiCl 10% acuosa (3 X 20 mL) y solución de NaCl acuosa saturada (1 X 10), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El producto crudo se disolvió en una cantidad pequeña de DCM y se cargó en un gel de sílice ISCO (12g ISCO columna) el cual se eluyó sobre un gradiente 10 min con 0%-50% hexanos/etilacetato para proporcionar 5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,773 mmol, 94% de rendimiento). MS (M^+) m/z : 453. Tiempo de retención LC 0,87 min [B1].

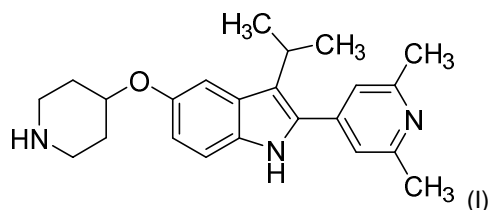
Plantilla 9:

A una solución que contiene 5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,773 mmol) en una mezcla de THF (5 mL)/metanol (1 mL) se agregó solución de NaOH acuosa 1 N (3,87 mL, 3,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente y se calentó a 75 °C por 4h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 0,5 N acuoso a pH 5. Los sólidos resultantes se filtraron, enjuagaron con agua, y se secaron para proporcionar ácido 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)acético (250 mg, 0,771 mmol, 100% de rendimiento). MS (M^+) m/z : 325. Tiempo de retención LC 0,59 min [B1]. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,17 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J=8,9$, 2,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,46-3,21 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

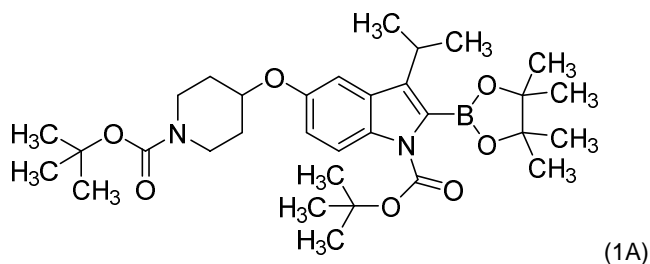
EJEMPLO 1

2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-

(piperidin-4-iloxi)-1H-indol

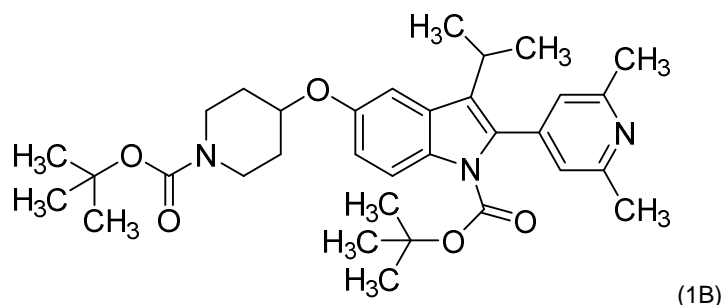


Intermediario 1A: 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



A un vial de 40 ml de N_2 lavado a chorro, previamente secado con septo de alivio de presión se agregaron 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (661 mg, 1,441 mmol), THF (15 mL), y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (282 mg, 1,513 mmol). La solución se enfrió a -20 °C en un baño NMP/hielo seco. Se agregó LDA (2,0 M en THF) (2,162 mL, 4,32 mmol) por goteo durante 5 minutos. Después de 1 hora, LCMS indicó que la reacción se completó. La reacción se apagó con 1 M KHSO_4 . La mezcla se calentó a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo vacío para dar un aceite claro, ligero. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (24 g Sílice, 100% hexanos-50% EtOAc/hexanos), fracciones similares se combinaron y concentraron bajo vacío para proporcionar 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (755 mg, 1,292 mmol, 90% de rendimiento) como una espuma blancuzca. MS (M^+) m/z : 585,3. Tiempo de retención LC 1,33 min [A1]. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,73 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=9,0$, 2,4 Hz, 1H), 4,57 (dt, $J=7,9$, 4,1 Hz, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 3H), 1,90 (ddd, $J=9,7$, 6,3, 3,0 Hz, 2H), 1,63 (s, 9H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (s, 12H), 1,31 (d, $J=7,1$ Hz, 6H).

Intermediario 1B: 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



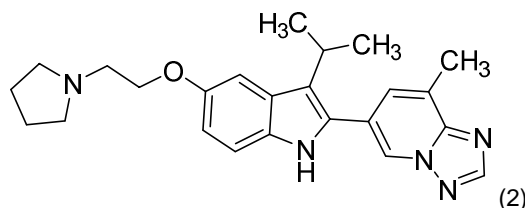
A un vial de 20 ml con septo de alivio de presión se agregaron 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,855 mmol), 4-bromo-2,6-dimetilpiridina (191 mg, 1,026 mmol), 2da generación de Pre-catalizador Xphos (33,6 mg, 0,043 mmol), y THF (8554 µl). El vial se evacuó y se lavó a chorro con N₂ varias veces. Se agregó Fosfato tripotásico (855 µl, 2,57 mmol). El vial se evacuó y se lavó a chorro con N₂ varias veces. El vial se calentó a 65 °C. Después de 2 h, LCMS indicó que la reacción se completó. Se agregó salmuera (25 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL de EtOAc). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo vacío para dar un aceite amarillento, claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna (25 g Sílice, 100% hexanos-100% EtOAc), se combinaron fracciones similares, y se concentraron bajo vacío para proporcionar 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo, (420 mg, 0,745 mmol, 87% de rendimiento) as una espuma blancuzca. MS (M⁺) m/z 564,3. Tiempo de retención LC 0,99 min [A1]. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,17 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,48 (tt, J=7,1, 3,4 Hz, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,35 (ddd, J=13,4, 7,8, 3,8 Hz, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,57 (s, 6H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (d, J=7,1 Hz, 6H), 1,23 (s, 9H).

Ejemplo 1:

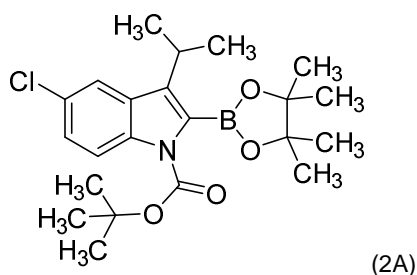
A un vial de 20 ml que contiene 5-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,710 mmol) se agregó HCl (2,0 M en dioxano) (2 mL, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas tiempo en el cual LCMS indicó que la reacción se completó. La solución se concentró bajo una corriente de N₂ y se trituró varias veces con Et₂O y se secó bajo vacío para proporcionar 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol, 2 HCl como un sólido amarillo. MS (M⁺) m/z 363,9. Tiempo de retención LC 1,19 min [QC-ACN-AA-XB]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,38 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,9, 2,3 Hz, 1H), 4,65 (dt, J=7,0, 3,7 Hz, 1H), 3,24 (br. s., 2H), 3,09 (br. s., 2H), 2,76 (s, 6H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 6H) (2 protones se oscurecieron por pico H₂O).

EJEMPLO 2

6-(3-isopropil-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina



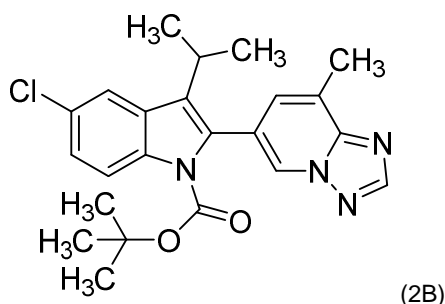
Intermediario 2A: 5-cloro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



A solución que contiene 5-cloro-3-isopropil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,40 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,903 mL, 4,42 mmol) en THF seco (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno

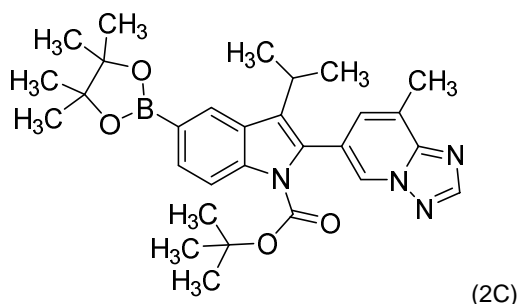
se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -78 °C y se trató con LDA (2M en THF) (2,55 mL, 5,11 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C por 30 min, se dejó calentar a -30 °C durante 1 h, y se agitó a -30 °C por 30 min. La mezcla de reacción se trató con 10% solución de NH₄Cl acuosa (15 mL) y se diluyó con etilacetato (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. El producto crudo se disolvió en una cantidad pequeña de DCM y se cargó en un gel de sílice ISCO (columna ISCO 24 g) el cual se eluyó sobre un gradiente 15 min con 0%-50% hexanos/etilacetato para proporcionar 5-cloro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 2,86 mmol, 84% de rendimiento). MS (M⁺) *m/z* 364,2 (MH⁺-terc-butilo). Tiempo de retención LC 1,36 min [B1]. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,80-7,74 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 9H), 1,46-1,44 (m, 12H), 1,43-1,42 (m, 3H), 1,41-1,39 (m, 3H).

Intermediario 2B: 5-cloro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



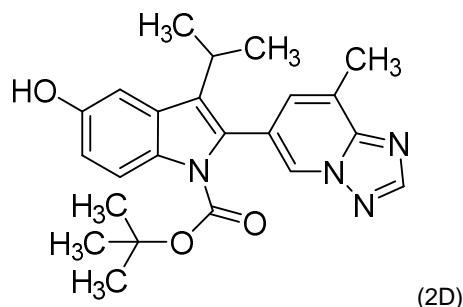
A un vial de 20 ml con septo de alivio de presión se agregaron 5-cloro-3-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,382 mmol), 6-bromo-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,556 g, 2,62 mmol), XPhos Pd G2 (0,094 g, 0,119 mmol), y THF (6 mL). El vial se evacuó y se lavó a chorro con N₂ varias veces. Se agregó fosfato tripotásico (2,382 mL, 7,15 mmol). El vial se evacuó y se lavó a chorro con N₂ varias veces. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C por 3 horas tiempo en el cual LCMS indicó que la reacción se completó. La reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo vacío para dar un aceite. Se formó un sólido blanco en teñido. Lo sólido se trituró con Et₂O. Un sólido blanco se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar 5-cloro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (743 mg, 1,714 mmol, 71,9% de rendimiento). MS (M⁺) *m/z* 424,9. Tiempo de retención LC 1,19 min [A1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (d, J=0,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (dd, J=8,9, 2,1 Hz, 1H), 2,87 (quin, J=7,1 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,29 (br. s., 6H), 1,12 (s, 9H).

Intermediario 2C: 3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



A un vial de 40 ml con septo de alivio de presión se agregaron 5-cloro-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (743 mg, 1,749 mmol), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (16,77 mg, 0,044 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (71,8 mg, 0,175 mmol), y tolueno (3497 µl). El vial se evacuó y desgasificó con N₂ varias veces. El vial se agitó a temperatura ambiente por 20 min. Se agregaron Trietilamina (1219 µl, 8,74 mmol) (previamente desgasificado) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (381 µl, 2,62 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 4 horas. LCMS indicó que la reacción se completó. La solución se pasó a través de una almohadilla de celite, se concentró bajo vacío para dar un aceite amarillo. El aceite amarillo se purificó por Isco (40 g Sílice, 100% hexanos-50% EtOAc/hexanos). Fracciones similares se concentraron bajo vacío para proporcionar 3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (903 mg, 1,749 mmol, 100% de rendimiento). MS (M⁺) *m/z* 516,9. Tiempo de retención LC 1,20 min [A1].

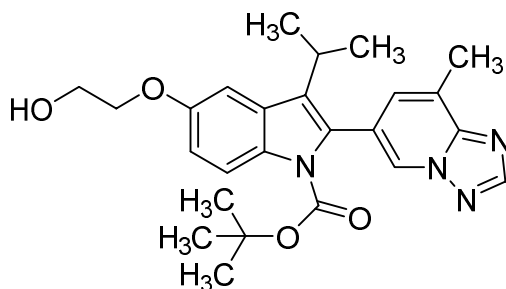
Intermediario 2D: 5-hidroxi-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



(2D)

A un matraz de fondo redondo de 200 ml se agregaron 3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (0,903 g, 1,749 mmol), THF (17,49 mL) e hidróxido de sodio (8,74 mL, 8,74 mmol). El matraz se enfrió a 0 °C. Peróxido de hidrógeno (0,357 mL, 3,50 mmol) se agregó por goteo durante 10 minutos y la agitación continuó por 30 minutos. LCMS indicó que la reacción se completó. La solución se acidificó a pH 5 con 1N HCl. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL), los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo vacío para dar un aceite claro. El aceite claro se purificó por Isco (25 sílice, 100% hexanos-50% EtOAc/hexanos), fracciones similares se combinaron y concentraron para proporcionar 5-hidroxi-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (640 mg, 1,496 mmol, 86% de rendimiento). MS (M^{+1}) m/z : 406,9. Tiempo de retención LC 0,92 min [A1]. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,89 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J=8,9, 2,3$ Hz, 1H), 2,81 (spt, $J=7,1$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,32-1,21 (m, 6H), 1,11 (s, 9H).

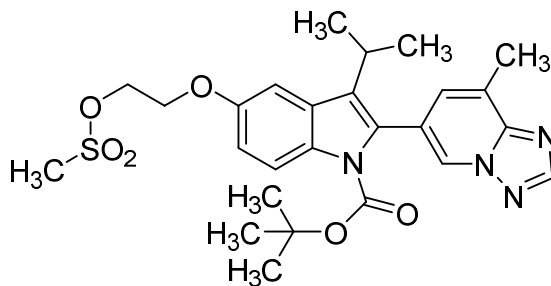
Intermediario 2E: 5-(2-hidroxi-etoxi)-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



(2E)

A un vial de 3,69 ml (1 dram) con septo de alivio de presión se agregaron 5-hidroxi-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,738 mmol) y carbonato de potasio (204 mg, 1,476 mmol) en MeOH (1 mL). Se agregó Oxirano (2,5 M en THF) (1,476 mL, 3,69 mmol). El vial se selló y se calentó a 50 °C con agitación por 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se concentró bajo vacío, y el aceite resultante se purificó por Isco (12g Sílice, 10% hexanos-100% EtOAc). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron bajo vacío para proporcionar 5-(2-hidroxi-etoxi)-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 0,297 mmol, 40,2% de rendimiento) como una espuma blancuzca. MS (M^{+1}) m/z : 450,9. Tiempo de retención LC 0,94 min [A1].

Intermediario 2F: 3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



(2F)

A un vial de 3,69 ml (1 dram) enfriado a 0 °C se agregaron 5-(2-hidroxi-etoxi)-3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-6-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 0,300 mmol), DCM (1 mL), y trietilamina (0,042 mL, 0,300 mmol). Se agregó Cloruro de metansulfonilo (0,035 mL, 0,449 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó que la reacción se completó. Material se concentró bajo vacío para proporcionar 3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,284 mmol, 95% de rendimiento). MS (M^{+1}) m/z : 528,8. Tiempo de retención LC 0,98 min [A1].

Ejemplo 2:

- 10 A un vial de 3,69 ml (1 dram) se agregaron 3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,095 mmol), DCM (1 mL), y pirrolidina (20,18 mg, 0,284 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para dar un aceite. El aceite se trató con 1:1 TFA:DCM (2 mL) por 30 minutos. LCMS indicó que la reacción se completó. El aceite se concentró bajo una corriente de N_2 . El material crudo se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 6-(3-isopropil-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (28,1 mg, 0,068 mmol, 72,2% de rendimiento). MS (M^{+1}) m/z : 404,3. Tiempo de retención LC 1,19 min [QC-ACN-AA-XB].
- 20 RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (br. s., 1H), 8,78 (br. s., 1H), 8,52 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,28 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,80 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,10 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,84 (br. s., 2H), 2,62 (s, 3H), 2,58 (br. s., 4H), 1,71 (br. s., 4H), 1,41 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con el procedimiento general para el Ejemplo 2.

TABLA 1

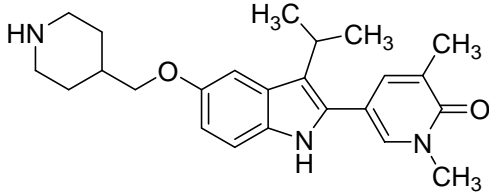
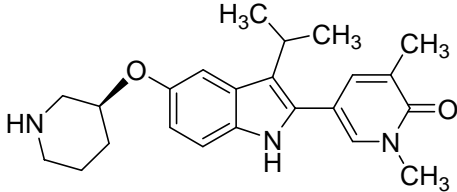
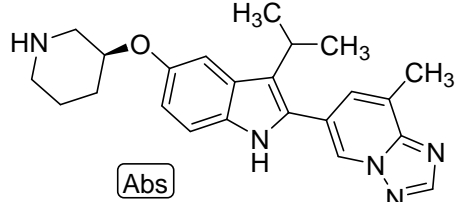
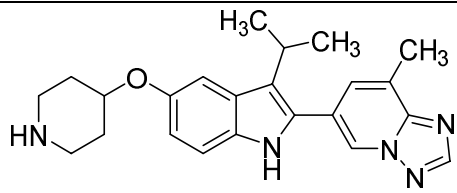
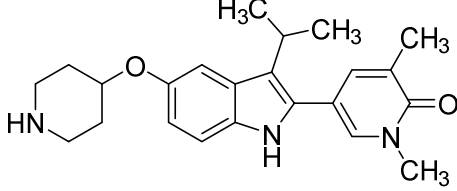
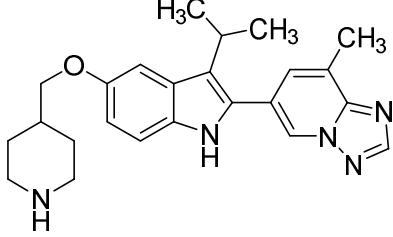
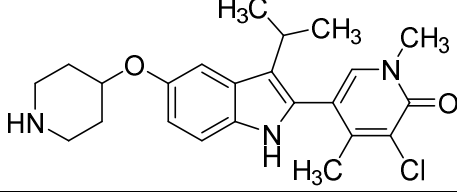
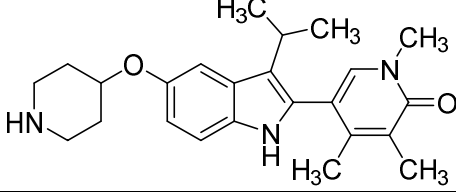
Ej. No.	Estructura	LCMS MH^{+}	Tiempo de Ret	Método HPLC
3		454,4	1,97	QC-ACN-AA-XB
4		436,4	1,81	QC-ACN-AA-XB
5		420,1	1,46	QC-ACN-AA-XB

Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con el procedimiento general para el Ejemplo 1.

TABLA 2

Ej. No.	Estructura	LCMS MH^{+}	Tiempo de Ret	Método HPLC
6		377,9	0,9	QC-ACN-TFA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
7		394,3	1,1	QC-ACN-AA-XB
8		380,2	1,1	QC-ACN-AA-XB
9		390,1	1,19	QC-ACN-AA-XB
10		390,1	1,1	QC-ACN-TFA-XB
11		380,2	0,62	A1
12		404,2	1,2	QC-ACN-AA-XB
13		414,0	0,65	A1
14		394,0	0,66	A1

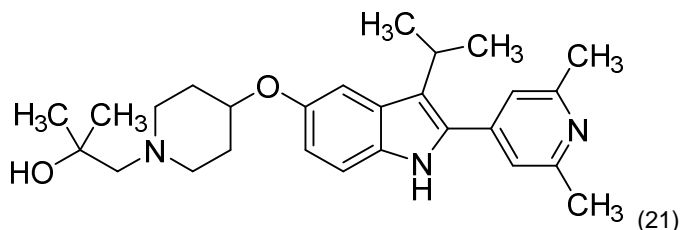
(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
15		408,0	0,66	A1
16		418,0	0,57	A1
17		403,9	0,54	A1
18		376,0	0,64	A1
19		390,0	0,55	A1
20		405,9	0,64	A1

EJEMPLO 21

1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol

5



A un vial de 3,69 ml (1 dram) que contiene 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol, 2 HCl (30 mg, 0,069 mmol) se agregaron metanol (687 μ l), carbonato de potasio (38,0 mg, 0,275 mmol), y 2,2-dimetiloxirano (14,87 mg, 0,206 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, LCMS indicó que la reacción se completó. La solución se pasó a través de una almohadilla de celite que se lavó con

10

MeOH. La solución filtrada se concentró bajo una corriente de N₂. El aceite resultante se disolvió en DMF (2 mL). El material crudo se purificó mediante HPLC prep. Fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (27,6 mg, 0,063 mmol, 92% de rendimiento). MS (M⁺) *m/z* 436,0. Tiempo de retención LC 1,57 min [QC-ACN-AA-XB]. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,24 (br. s., 1H), 3,55 (br. s., 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,83 (br. s., 2H), 2,54 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,36 (t, J=9,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,64 (d, J=9,2 Hz, 2H), 1,39 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,08 (s, 6H).

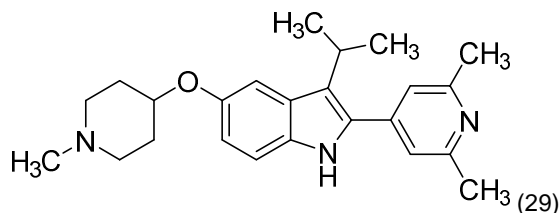
Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con el procedimiento general para el Ejemplo 21.

TABLA 3

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
22		462	1,5	QC-ACN-AA-XB
23		450,3	1	QC-ACN-TFA-XB
24		450	1,6	QC-ACN-AA-XB
25		466	1,3	QC-ACN-AA-XB
26		448,3	1,4	QC-ACN-AA-XB
27		476,1	1,5	QC-ACN-AA-XB
28		461,9	0,58	A

Ejemplo 29

2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol



5

A un vial de 3,69 ml (1 dram) que contiene 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol, 2 HCl (30 mg, 0,069 mmol) se agregaron DMF (687 μ l), DIEA (24,01 μ l, 0,137 mmol), y formaldehído (25,6 μ l, 0,344 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos. Se agregaron ácido acético (3,94 μ l, 0,069 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (29,1 mg, 0,137 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 15 minutos, tiempo en el cual LCMS indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica se combinó y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó con HPLC prep. Fracciones que contiene el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol (13,5 mg, 0,035 mmol, 51,5% de rendimiento). MS (M^{+1}) m/z : 378,4. Tiempo de retención LC 1,32 min [QC-ACN-AA-XB]. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 7,26 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,80 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,27 (br. s., 1H), 3,35-3,24 (m, 1H), 2,63 (br. s., 2H), 2,48 (s, 5H), 2,18 (s, 4H), 1,89 (s, 4H), 1,66 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

20

Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con el procedimiento general para el Ejemplo 29.

TABLA 4

Ej. No.	Estructura	LCMS MH^{+}	Tiempo de Ret	Método HPLC
30		392,0	1,45	QC-ACN-AA-XB
31		406,0	1,44	QC-ACN-AA-XB
32		404,0	1,24	QC-ACN-AA-XB
33		392,4	1,36	QC-ACN-AA-XB

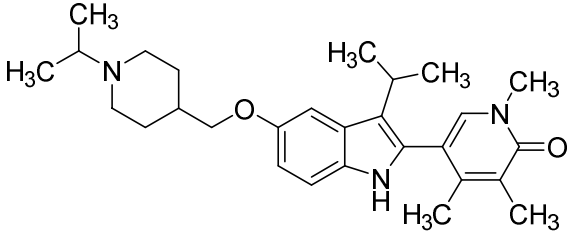
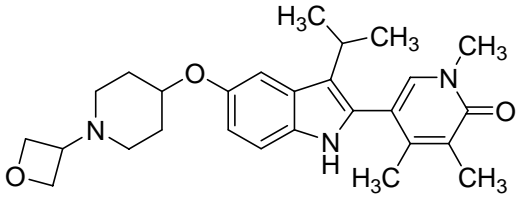
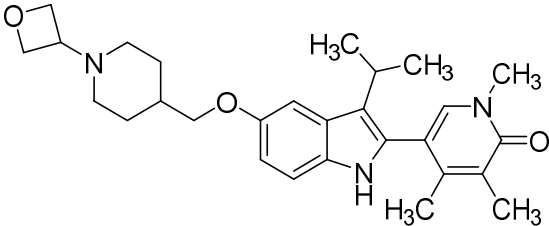
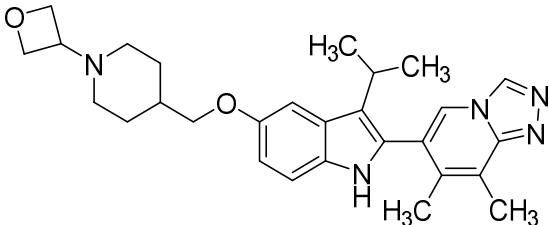
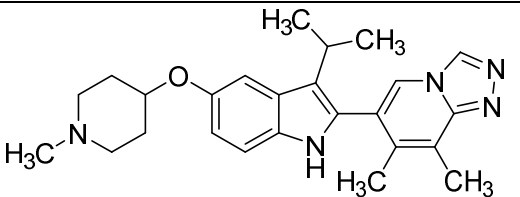
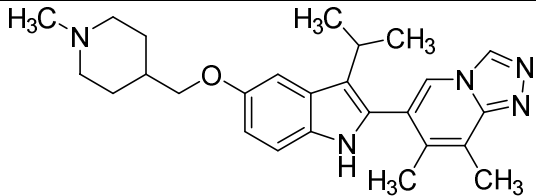
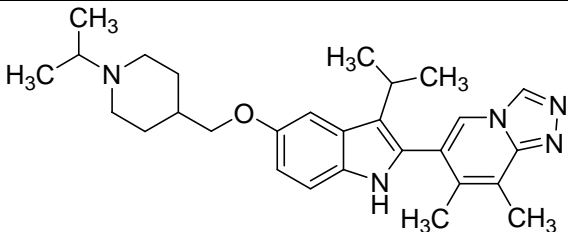
(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
34		408,0	1,32	QC-ACN-AA-XB
35		420,0	1,58	QC-ACN-AA-XB
36		436,0	1,26	QC-ACN-AA-XB
37		394,4	1,22	QC-ACN-AA-XB
38		404,4	1,34	QC-ACN-AA-XB
39		464,4	1,26	QC-ACN-AA-XB
40		464,2	1,15	QC-ACN-TFA-XB
41		417,9	1,21	QC-ACN-AA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
42		446,3	1,36	QC-ACN-AA-XB
43		460,1	1,63	QC-ACN-AA-XB
44		488,1	1,31	QC-ACN-AA-XB
45		456,1	1,34	QC-ACN-AA-XB
46		427,8	1,23	QC-ACN-AA-XB
47		432,3	1,28	QC-ACN-AA-XB
48		436,1	1,3	QC-ACN-AA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
49		450,4	1,3	QC-ACN-AA-XB
50		450,3	1,5	QC-ACN-AA-XB
51		464,2	1,6	QC-ACN-AA-XB
52		474,2	1,6	QC-ACN-AA-XB
53		418	1,2	QC-ACN-AA-XB
54		216,4	1,2	QC-ACN-AA-XB
55		231	1,2	QC-ACN-TFA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
56		460,3	1,1	QC-ACN-TFA-XB
57		445,9	1,1	QC-ACN-TFA-XB
58		418	1,4	QC-ACN-AA-XB
59		390,1	1,1	QC-ACN-TFA-XB
60		432,2	1,5	QC-ACN-AA-XB
61		404,3	1	QC-ACN-AA-XB
62		460,4	1,1	QC-ACN-TFA-XB
63		446,1	1,4	QC-ACN-AA-XB

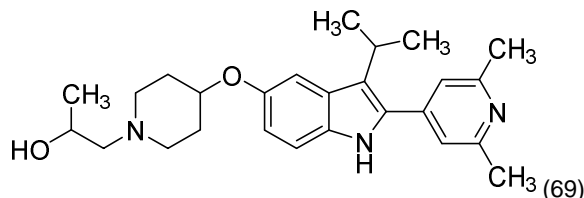
(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
64		432,4	1,3	QC-ACN-AA-XB
65		420,4	1,1	QC-ACN-AA-XB
66		448,3	1,3	QC-ACN-AA-XB
67		448	1,3	QC-ACN-AA-XB
68		474,2	1,2	QC-ACN-TFA-XB

EJEMPLO 69

1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)propan-2-ol

5



A un vial que contiene 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol, 2 HCl (30 mg, 0,069 mmol) se agregaron N-metil-2-pirrolidinona (687 μ l), DBU (51,8 μ l, 0,344 mmol), y 2-bromopropan-1-ol (47,8 mg, 0,344 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó que el material de partida aún está presente. La mezcla de reacción se transfirió a un vial de 7,39 ml (2 dram) con septo de alivio de presión y se calentó a 80 °C por 1 hora. LCMS indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 2 mL). Los orgánicos combinados se secaron bajo una corriente de N₂. El material sólido se disolvió en 2 mL de DMF y el material crudo se purificó mediante HPLC prep. Fracciones que contienen el producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)propan-2-ol (10,1 mg, 0,024 mmol, 34,9% de rendimiento). MS (M⁺) *m/z*: 422,0. Tiempo de retención LC 1,28 min [QC-ACN-AA-XB].

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07-10,97 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 5H), 2,34-2,25 (m, 3H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 7H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 6H), 1,10-0,99 (m, 3H).

5

Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con el procedimiento general para el Ejemplo 69.

TABLA 5

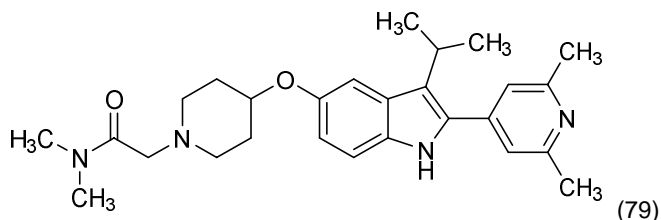
Ej. No.	Estructura	LCMS MH^+	Tiempo de Ret	Método HPLC
70		407,8	1,25	QC-ACN-AA-XB
71		422,1	1,3	QC-ACN-AA-XB
72		422,2	1,3	QC-ACN-AA-XB
73		436,1	1,5	QC-ACN-AA-XB
74		452	1,3	QC-ACN-AA-XB
75		422,4	1,5	QC-ACN-AA-XB
76		436	1,3	QC-ACN-TFA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
77		446	1,3	QC-ACN-TFA-XB
78		490	1,8	QC-ACN-AA-XB

EJEMPLO 79

- 5 2-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida



- 10 A un vial de 3,69 ml (1 dram) que contiene 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol, 2 HCl (15 mg, 0,034 mmol) se agregaron NMP (1 mL) y DBU (0,021 mL, 0,137 mmol). Se agregó 2-Cloro-N,N-dimetilacetamida (12,53 mg, 0,103 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó que la reacción se completó. El material crudo se purificó mediante HPLC prep. Fracciones que contiene el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 2-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi) piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (9,2 mg, 0,020 mmol, 58,5% de rendimiento). MS (M⁺) m/z: 449,4. Tiempo de retención LC 1,50 min [QC-ACN-AA-XB]. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,81 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,27 (br. s., 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (br. s., 2H), 2,49 (s, 6H), 2,32 (br. s., 2H), 1,90 (s, 3H), 1,65 (d, J=8,8 Hz, 2H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 6H).
- 20 Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con el procedimiento general para el Ejemplo 79.

TABLA 6

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
80		463	1,1	QC-ACN-TFA-XB
81		479,2	1,3	QC-ACN-AA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
82		465	1,4	QC-ACN-AA-XB
83		475,4	1,6	QC-ACN-AA-XB
84		465,1	1,3	QC-ACN-TFA-XB
85		475,1	1,2	QC-ACN-TFA-XB
86		489,1	1,3	QC-ACN-TFA-XB
87		479,1	1,4	QC-ACN-AA-XB
88		492,9	1,4	QC-ACN-AA-XB
89		503,1	1,3	QC-ACN-AA-XB

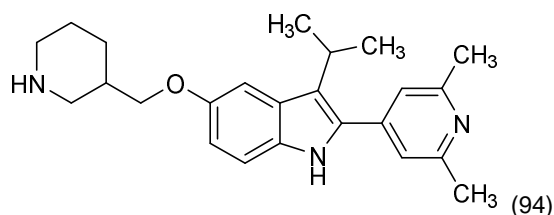
(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
90		489	1,3	QC-ACN-AA-XB
91		510,5	1,2	QC-ACN-TFA-XB
92		482,1	1,6	QC-ACN-AA-XB
93		491,1	1,3	QC-ACN-AA-XB

EJEMPLO 94

2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indol, 2 TFA

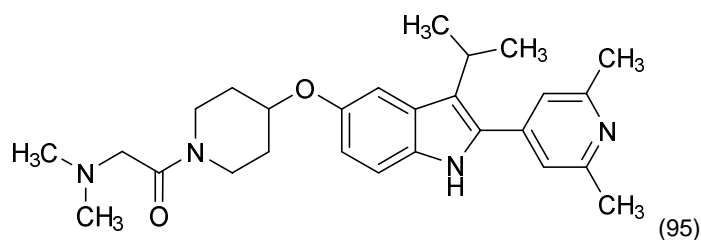
5



Ejemplo 94 se preparó de conformidad con el procedimiento general para el Ejemplo 1 usando la Plantilla T-1C con 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS # 4606-65-9). Se aisló 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indol, 2 TFA (10,1 mg, 0,017 mmol, 18,71% de rendimiento). MS (M⁺) *m/z*: 378,1. Tiempo de retención LC 1,31 min [QC-ACN-AA-XB]. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 3H), 6,78 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,46 (br. s., 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,15 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,54 (s, 5H), 2,48 (s, 3H), 1,96 (br. s., 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,65 (d, J=11,9 Hz, 1H), 1,41 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,30-1,19 (m, 1H).

EJEMPLO 95

2-(dimetilamino)-1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etanona



A un vial de 3,69 ml (1 dram) se agregaron ácido 2-(dimetilamino)acético (21,27 mg, 0,206 mmol), PyBOP (107 mg, 0,206 mmol), y DMF (687 μ l). El vial se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se agregaron 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol, 2 HCl (30 mg, 0,069 mmol) y DIEA (24,01 μ l, 0,137 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. LCMS indicó que la reacción se completó. El volumen se llevó hasta 2 mL con DMF y el material crudo se purificó mediante HPLC prep. Fracciones que contiene el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 2-(dimetilamino)-1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il) oxipiperidin-1-il)etanona (24,8 mg, 0,054 mmol, 79% de rendimiento). MS (M^{+1}) m/z : 449,0. Tiempo de retención LC 1,37 min [QC-ACN-AA-XB].

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,27 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,84 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,53 (br. s., 1H), 3,81 (br. s., 2H), 3,57 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,10 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,00 (br. s., 1H), 2,48 (s, 5H), 2,18 (s, 5H), 1,93 (br. s., 1H), 1,72 (br. s., 1H), 1,64 (br. s., 1H), 1,53 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 1,39 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con los procedimientos generales para el Ejemplos 94 y 95.

TABLA 7

Ej. No.	Estructura	LCMS MH^{+}	Tiempo de Ret	Método HPLC
96		463,3	1,1	QC-ACN-TFA-XB
97		479	1,3	QC-ACN-AA-XB
98		465	1,3	QC-ACN-AA-XB
99		475	1,4	QC-ACN-AA-XB

(continuación)

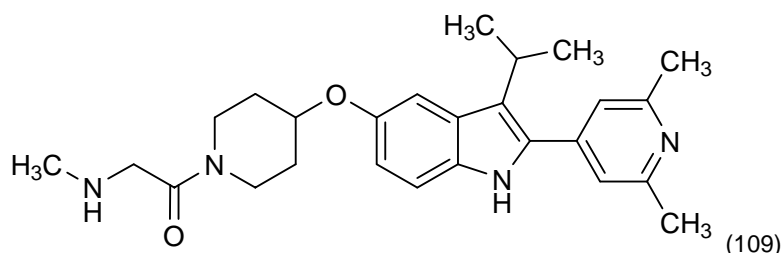
Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
100		465,4	1,2	QC-ACN-AA-XB
101		475,1	1,2	QC-ACN-TFA-XB
102		489,4	1,4	QC-ACN-AA-XB
103		493,4	1,3	QC-ACN-AA-XB
104		479,1	1,3	QC-ACN-AA-XB
105		489,2	1,3	QC-ACN-AA-XB
106		503,4	1,1	QC-ACN-TFA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
107		461,1	1,4	QC-ACN-AA-XB
108		475	1,3	QC-ACN-AA-XB

EJEMPLO 109

1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona



A un vial de 3,69 ml (1 dram) se agregaron ácido 2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)acético (26,0 mg, 0,137 mmol), PyBOP (71,5 mg, 0,137 mmol), y DMF (458 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se agregaron 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol, 2 HCl (20 mg, 0,046 mmol) y DIEA (16,01 μ l, 0,092 mmol). El vial se tapó. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La muestra se disolvió en 10 mL de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 10 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo vacío. El aceite resultante se disolvió en 1:1 (DCM:TFA) y se agitó por 30 minutos tiempo en el cual el Boc se removió. La solución se concentró bajo vacío para dar un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante HPLC prep. Fracciones que contiene el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona (17,8 mg, 0,041 mmol, 89% de rendimiento). MS (M^{+}) m/z : 435,4. Tiempo de retención LC 1,25 min [QC-ACN-AA-XB]. RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,84 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,54 (br. s., 1H), 3,82 (br. s., 1H), 3,63 (br. s., 1H), 3,38-3,25 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,31 (s, 4H), 1,88 (s, 4H), 1,40 (d, J=6,9 Hz, 6H).

Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con el procedimiento general para el Ejemplo 109.

TABLA 8

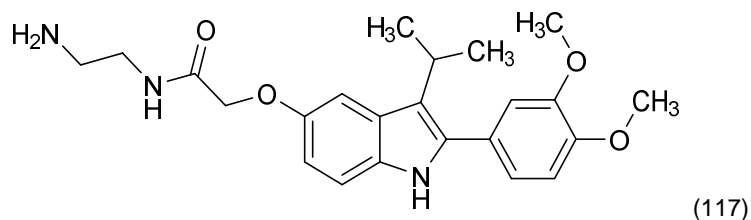
Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
110		449	0,9	QC-ACN-TFA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
111		465	1,5	QC-ACN-AA-XB
112		451	1,4	QC-ACN-AA-XB
113		492	1,7	QC-ACN-AA-XB
114		461	1,2	QC-ACN-TFA-XB
115		465	1,4	QC-ACN-AA-XB
116		479	1,2	QC-ACN-TFA-XB

EJEMPLO 117

5 (S)-2-((2-((3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)acetamida



10 Una mezcla que contiene n-boc-etilediamina (8 mg, 0,05 mmol), HCTU (25 mg, 0,06 mmol) y ácido 2-((1-(terc-butoxicarbonil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)acético (Plantilla T-8) (15 mg, 0,03 mmol) se suspendieron en THF (0,5 mL) y se trató con TEA (0,022 mL, 0,160 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 8 h y se concentró a sequedad. El residuo se trató con TFA (50%) en DCM (1 mL) por 30 min para facilitar la remoción de

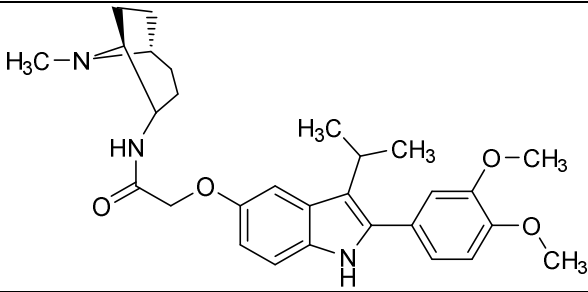
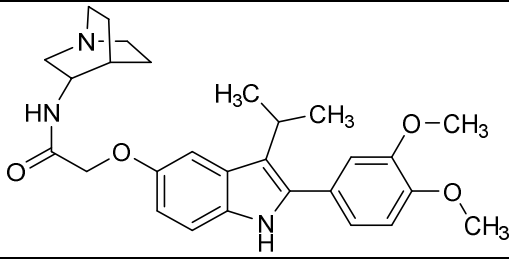
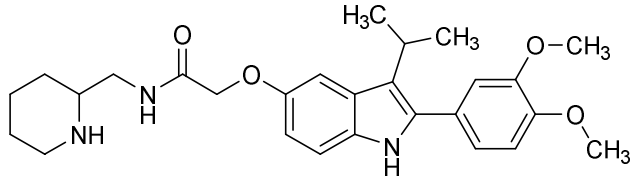
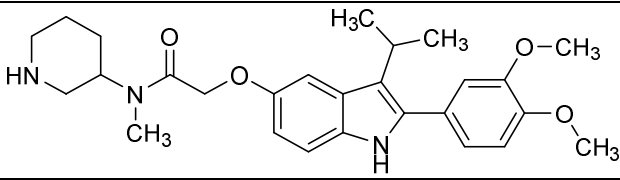
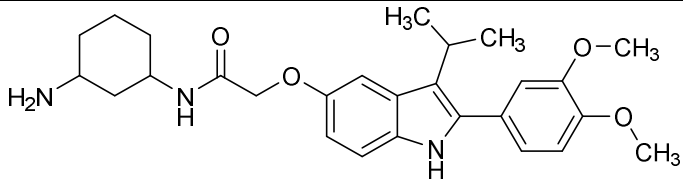
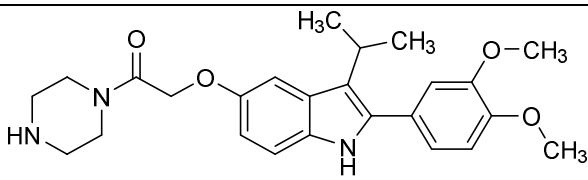
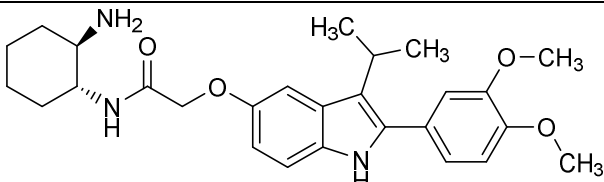
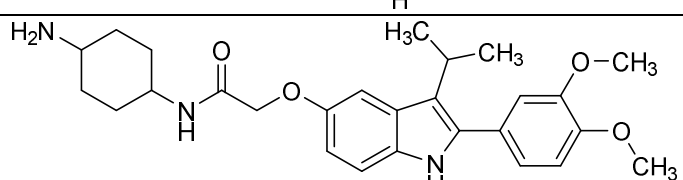
los grupos Boc. La mezcla de reacción se re-concentró a sequedad y se disolvió en acetonitrilo (2 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa de membrana de nylon de 0,45 micras, 13 mm Acrodisc y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5- μ m partículas; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0,1% ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0,1% ácido trifluoroacético; Gradiente: 10-100% B durante 10 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos a 100% B; Flujo: 20 mL/min. Fracciones que contiene el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar N-(2-aminoetil)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)acetamida, TFA (4,5 mg, 25%). MS (M^{+1}) m/z : 412,1. Tiempo de retención LC 1,23 min [QC-ACN-TFA-XB]. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,08 (br d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,92-6,80 (m, 3H), 6,63 (br d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,38 (br m, 1H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,63 (br s, 2H), 1,20 (br d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con el procedimiento general para el Ejemplo 117.

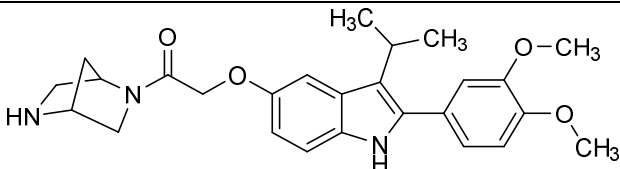
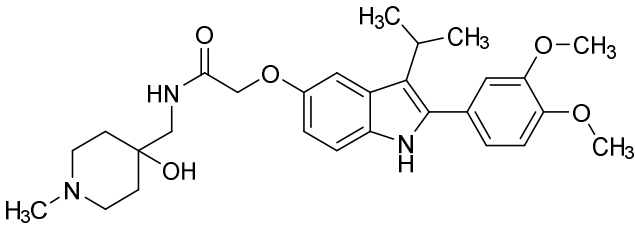
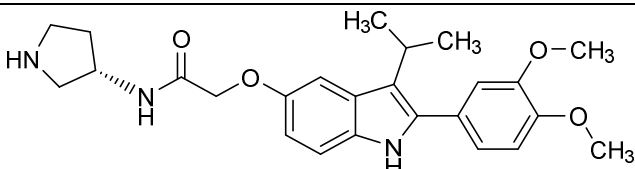
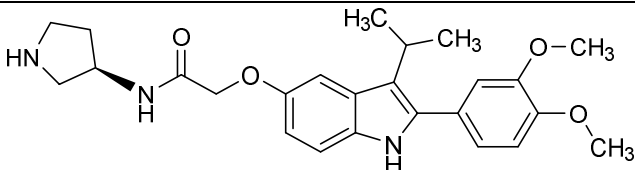
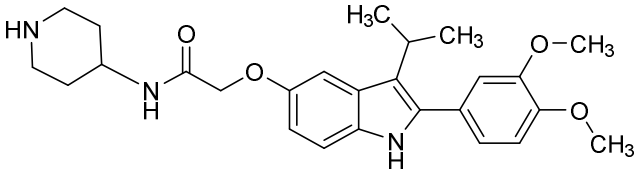
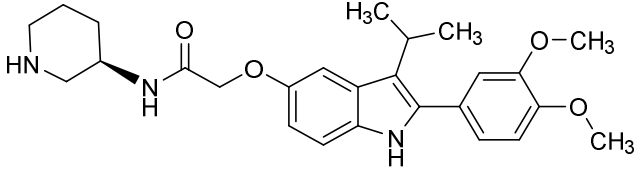
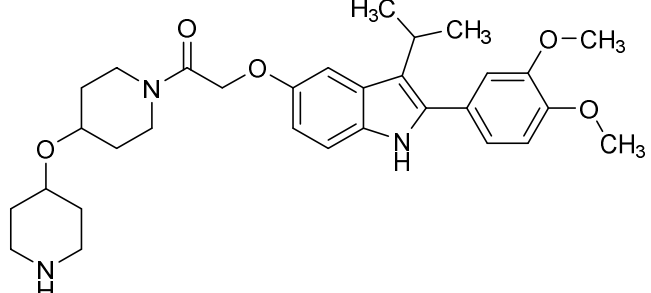
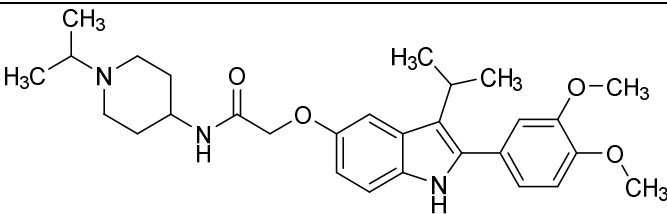
TABLA 9

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
118		520,2	1,57	QC-ACN-AA-XB
119		452,3	1,32	QC-ACN-AA-XB
120		452	1,27	QC-ACN-TFA-XB
121		492,2	1,3	QC-ACN-AA-XB
122		480,3	1,24	QC-ACN-AA-XB
123		520,4	1,46	QC-ACN-AA-XB

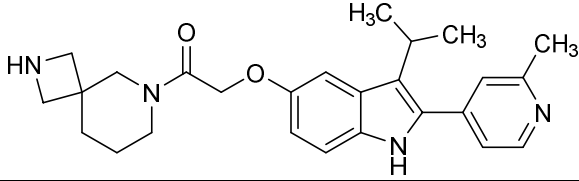
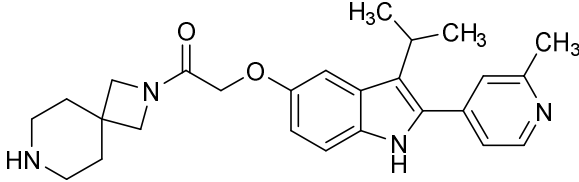
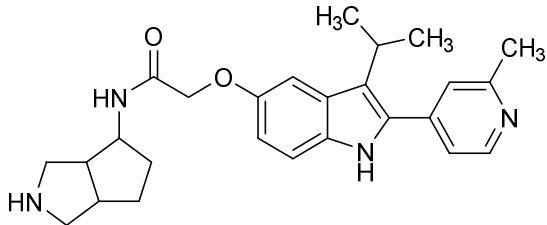
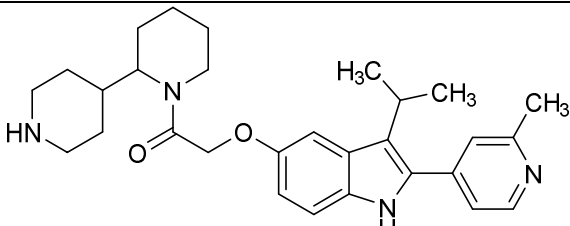
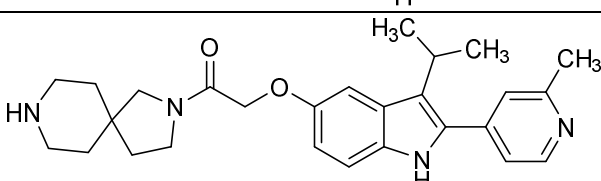
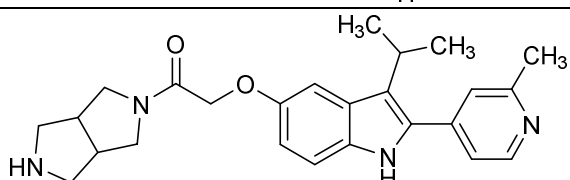
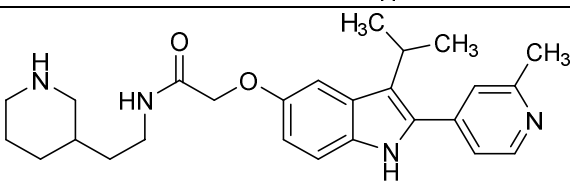
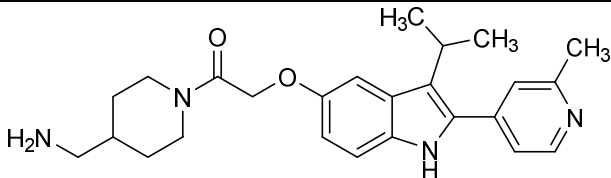
(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
124		492,4	1,27	QC-ACN-AA-XB
125		478,3	1,65	QC-ACN-TFA-XB
126		466,1	1,31	QC-ACN-TFA-XB
127		466,1	1,32	QC-ACN-AA-XB
128		466,1	1,34	QC-ACN-AA-XB
129		438,2	1,23	QC-ACN-AA-XB
130		466,1	1,4	QC-ACN-AA-XB
131		466	1,27	QC-ACN-TFA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
132		450,1	1,18	QC-ACN-TFA-XB
133		496,1	1,22	QC-ACN-TFA-XB
134		438,1	1,21	QC-ACN-TFA-XB
135		438,1	1,22	QC-ACN-TFA-XB
136		452,2	1,19	QC-ACN-AA-XB
137		452	1,5	QC-ACN-TFA-XB
138		536	1,54	QC-ACN-TFA-XB
139		494,4s	1,42	QC-ACN-TFA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
140		433,3	0,86	QC-ACN-TFA-XB
141		433,1	0,75	QC-ACN-TFA-XB
142		433,1	1,09	QC-ACN-AA-XB
143		475,1	1,25	QC-ACN-AA-XB
144		447,3	1,01	QC-ACN-AA-XB
145		419	0,96	QC-ACN-AA-XB
146		435,1	0,83	QC-ACN-TFA-XB
147		421,1	1,02	QC-ACN-AA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
148		421,3	1,38	QC-ACN-AA-XB
149		433,3	1,39	QC-ACN-AA-XB
150		441,3	1,64	QC-ACN-AA-XB
151		396	1,37	QC-ACN-AA-XB
152		428,3	1,05	QC-ACN-TFA-XB
153		455,1	1,67	QC-ACN-AA-XB
154		473	1,72	QC-ACN-TFA-XB
155		410,1	1,42	QC-ACN-AA-XB

Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con los procedimientos generales descritos anteriormente.

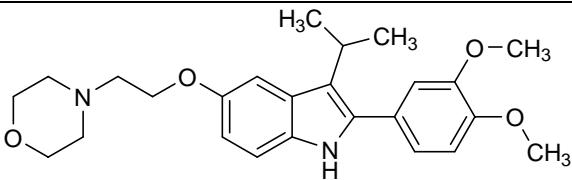
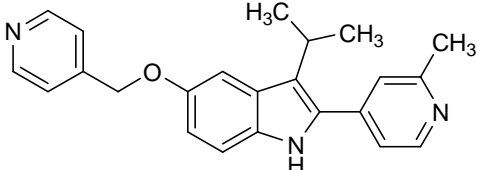
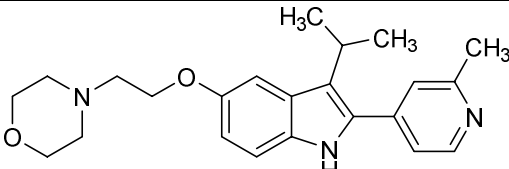
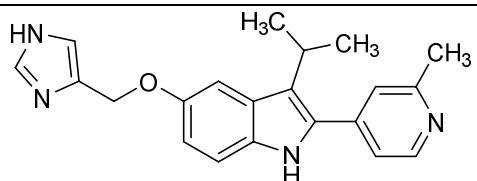
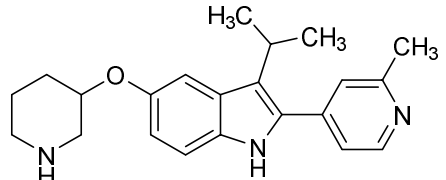
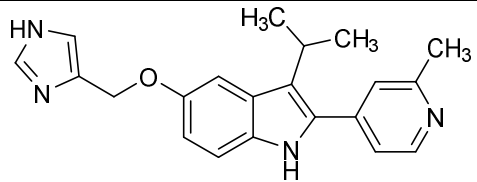
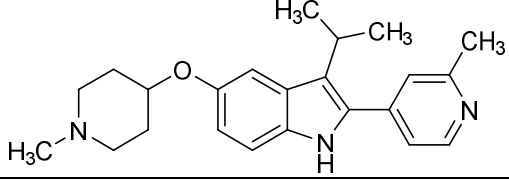
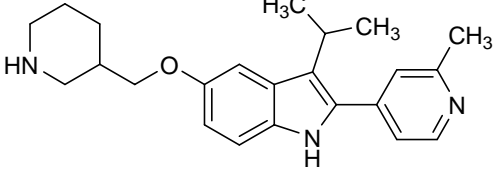
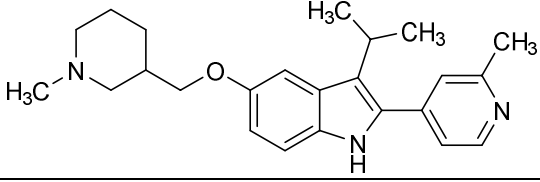
TABLA 10

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
156		364,2	1,16	QC-ACN-AA-XB
157		336,2	1,05	QC-ACN-AA-XB
158		423,3	1,47	QC-ACN-TFA-XB
159		409,3	1,78	QC-ACN-TFA-XB
160		499,4	1,71	QC-ACN-AA-XB
161		350,2	0,78	QC-ACN-AA-XB
162		395,3	1,69	QC-ACN-TFA-XB
163		336,0	0,94	QC-ACN-AA-XB
164		350,1	0,7	QC-ACN-TFA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
165		357,1	2,14	QC-ACN-AA-XB
166		364,3	0,82	QC-ACN-TFA-XB
167		338,0	1,11	QC-ACN-AA-XB
168		442,1	1	QC-ACN-TFA-XB
169		358,2	1,78	QC-ACN-AA-XB
170		381,2	1,33	QC-ACN-AA-XB
171		395,3	1,43	QC-ACN-TFA-XB
172		324,2	1,45	QC-ACN-AA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
173		425,1	1,78	QC-ACN-AA-XB
174		358,2	1,77	QC-ACN-AA-XB
175		380,0	1,53	QC-ACN-AA-XB
176		347,2	0,63	QC-ACN-TFA-XB
177		350,0	1,11	QC-ACN-AA-XB
178		347,2	1,38	QC-ACN-AA-XB
179		364,0	1,15	QC-ACN-AA-XB
180		364,0	0,87	QC-ACN-TFA-XB
181		378,0	1,28	QC-ACN-AA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
182		322,2	1,22	QC-ACN-AA-XB
183		364,0	1,09	QC-ACN-AA-XB
184		448,3	1,4	QC-ACN-AA-XB
185		448,1	1,09	QC-ACN-TFA-XB
186		392,3	1,27	QC-ACN-TFA-XB
187		446,0	2,09	QC-ACN-AA-XB
188		378,0	1,24	QC-ACN-AA-XB
189		350,0	1,1	QC-ACN-AA-XB
190		364,2	1,19	QC-ACN-AA-XB

(continuación)

Ej. No.	Estructura	LCMS MH ⁺	Tiempo de Ret	Método HPLC
191		406,0	1,14	QC-ACN-TFA-XB
192		350,3	1,4	QC-ACN-AA-XB
193		350,0	1,15	QC-ACN-AA-XB
194		408,4	1,26	QC-ACN-TFA-XB
195		475,4	0,8	QC-ACN-TFA-XB
196		435,1	1,25	QC-ACN-AA-XB
197		422,2	1,17	QC-ACN-AA-XB

ENSAYOS BIOLÓGICOS

5 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden ser confirmadas por un número de ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ejemplificados, los cuales siguen, se han llevado a cabo con los compuestos de la invención.

Ensayo Reportero de Inhibición de TLR7/8/9

Células HEK-Blue™ (Invivogen) que sobre expresan receptores TLR7, TLR8 o TLR9 humanos se usaron para seleccionar inhibidores de estos receptores usando un gen reportero SEAP inducible (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo del IFN- β fusionado a cinco sitios de unión NF- κ B y AP-1. Brevemente, las células se sembraron en placas Greiner de 384 pocillos (15000 células por cavidad para TLR7, 20,000 para TLR8 y 25,000 para TLR9) y después se trataron con los compuestos de prueba en DMSO para proporcionar un intervalo de concentración de respuesta de dosis final de 0,05 nM – 50 μ M. Después de un pre-tratamiento de compuesto de 30 minutos a temperatura ambiente, las células entonces se estimularon con un ligando TLR7 (gardiquimod a una concentración final de 7,5 μ M), ligando TLR8 (R848 a una concentración final de 15,9 μ M) o ligando TLR9 (ODN2006 a una concentración final de 5 nM) para activar NF- κ B y AP-1 el cual induce la producción de SEAP. Después de una incubación de 22 horas a 37 °C, 5% de CO₂, se determinaron los niveles de SEAP con la adición de reactivo de Detección HEK-Blue™ (Invivogen), un medio de cultivo celular que permite la detección de SEAP, de conformidad con las especificaciones del fabricante. El porcentaje de inhibición se determinó como el % de reducción en la señal HEK-Blue presente en las cavidades tratadas con el agonista más DMSO solo comparado con los pocillos tratados con un inhibidor conocido.

TABLA 10

Datos de Ensayo Reportero TLR7/8/9								
EJ. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)		EJ. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
1	2,9	2,1	241		104	7,8	16,2	5113
2	1,0	1,6	2139		105	2,9	50,2	1558
3	26,4	11,0	18679		106	4,6	57,8	2113
4	>3125	15,4	>50000		107	0,6	9,4	3156
5	8,1	3,3	37325		108	14,6	124,3	852
6	1,8	4,4	406		109	1,9	10,0	300
7	2,1	2,6	797		110	9,6	7,3	492
8	6,6	13,9	3520		111	14,2	6,8	46769
9	0,8	10,6	2267		112	10,2	8,9	>50000
10	0,6	1,6	653		113	1,4	7,6	6695
11	2,8	2,1	1925		114	1,0	5,1	31572
12	0,3	3,0	1099		115	39,7	8,6	ND
21	3,6	1,1	518		116	16,1	5,3	16991
22	6,3	9,2	4405		117	119,6	36,1	1567
23	9,6	4,4	557		118	380,3	9,0	309
24	4,3	3,0	300		119	108,8	176,5	2704
25	114,9	14,0	11541		120	95,5	46,9	2660
26	1,1	3,5	3158		121	26,8	57,7	3546
27	0,5	1,7	1747		122	327,5	112,8	1011
28	6,1	21,7	1249		123	163,6	226,7	2305
29	1,3	0,7	379		124	226,7	51,2	4034
30	2,3	2,6	304		125	19,0	44,4	6333
31	2,9	1,0	530		126	111,1	12,8	1903
32	0,9	1,0	1620		127	35,2	15,3	858

ES 2 927 960 T3

(continuación)

Datos de Ensayo Reportero TLR7/8/9								
EJ. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)		EJ. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
33	2,8	2,6	502		128	62,1	54,2	576
34	2,4	1,6	5553		129	57,9	45,1	2613
35	4,9	2,7	317		130	398,4	18,7	2062
36	5,6	2,4	10618		131	292,9	18,3	908
37	12,8	56,3	46803		132	58,6	15,8	2014
38	3,6	27,0	3642		133	557,5	19,7	861
39	2,5	0,5	8186		134	98,0	11,6	359
40	15,9	10,8	5255		135	185,0	24,1	1825
41	1,2	5,7	3436		136	126,5	37,0	777
42	0,2	0,4	350		137	142,3	9,1	2135
43	0,6	1,1	>50000		138	280,9	24,7	1921
44	0,6	1,4	1030		139	622,7	83,2	2444
45	9,6	2,2	2203		140	629,3	215,8	886
46	5,6	3,4	3753		141	426,8	186,4	625
47	0,8	1,0	2482		142	349,4	78,4	383
48	6,9	1,0	5042		143	330,0	220,3	354
49	9,2	1,8	4124		144	917,4	176,2	296
50	122,7	21,3	>50000		145	315,5	137,3	260
51	19,3	2,6	>50000		146	771,3	98,4	937
52	6,1	5,8	7815		147	1199,7	474,1	1537
53	1,9	3,3	494		148	142,1	51,4	172
54	1,5	3,1	1247		149	118,8	23,8	410
55	2,6	4,3	1622		150	301,7	946,6	>50000
56	26,3	19,4	19311		151	404,3	561,4	>50000
57	33,6	14,5	18583		152	1000,5	773,9	>50000
58	1,4	5,1	2442		153	461,1	2529,3	>50000
59	0,5	6,8	2992		154	899,3	1892,5	>50000
60	1,2	4,7	2619		155	778,1	730,6	>50000
61	493,1	439,4	6356		156	12,9	3,2	721
62	1,0	6,0	1294		157	8,7	7,0	1910
63	2,1	2,5	2195		158	49,0	27,6	2993
64	0,7	10,6	2569		159	36,1	25,6	2323
65	0,3	0,5	1746		160	275,2	128,2	7565
66	0,8	0,7	1153		161	22,0	4,2	218
67	0,2	0,2	1058		162	104,6	22,8	2534
68	5,9	1,7	2286		163	146,2	9,0	1811

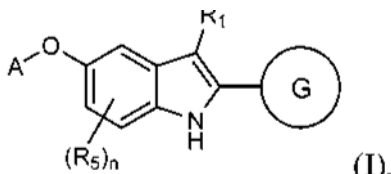
ES 2 927 960 T3

(continuación)

Datos de Ensayo Reportero TLR7/8/9								
EJ. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)		EJ. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
69	5,6	2,4	733		164	11,2	1,1	1077
70	9,6	1,5	1044		165	5918,5	1290,3	>50000
71	3,8	2,5	359		166	65,1	3,1	987
72	3,8	1,3	528		167	69,0	3,1	1923
73	13,4	5,2	633		168	4929,9	134,2	>50000
74	20,7	3,9	29195		169	199,7	181,3	28448
75	10,5	1,5	663		170	83,9	31,3	1077
76	2,8	0,8	5575		171	166,1	15,3	939
77	2,9	1,4	2833		172	118,5	12,7	3120
78	10,9	1,1	6313		173	681,8	63,3	5052
79	8,0	3,2	447		174	3590,6	3017,2	>50000
80	7,7	8,5	398		175	438,9	17,5	9942
81	26,1	9,7	24937		176	1318,1	744,5	13587
82	17,3	27,6	40554		177	27,8	33,4	1292
83	1,8	28,2	5668		178	142,6	56,5	>50000
84	6,5	2,9	16943		179	39,7	2,5	1437
85	2,1	2,9	1349		180	37,7	3,5	1835
86	0,4	2,8	4382		181	24,2	5,9	915
87	33,2	5,8	19640		182	400,3	19,2	566
88	50,9	22,4	15283		183	131,3	12,0	512
89	7,6	16,5	6870		184	51,9	54,6	5297
90	8,3	13,3	12930		185	50,2	22,6	2988
91	0,7	1,0	9578		186	70,7	3,1	2667
92	1,2	3,8	6042		187	257,2	3,9	ND
93	ND	2,6	1805		188	44,7	2,1	1537
94	3,0	4,7	243		189	166,0	6,5	1081
95	0,5	10,4	419		190	953,7	117,8	1221
96	2,6	9,8	346		191	84,2	5,8	2811
97	3,5	5,6	16781		192	1029,7	50,8	774
98	7,6	16,5	11133		193	15,1	6,4	884
99	3,1	25,2	4874		194	112,7	13,7	1460
100	4,1	10,4	9837		195	6,0	0,6	58
101	2,3	35,9	9749		196	9,9	11,8	1425
102	0,3	5,0	2574		197	678,9	462,2	25166
103	12,3	14,9	5403		-	-	-	-

REIVINDICACIONES

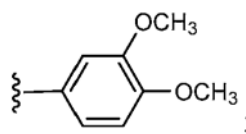
1. Un compuesto de fórmula (I)



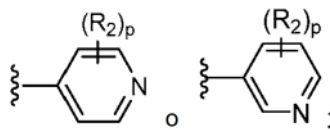
N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:

G es:

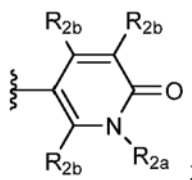
(i)



(ii)

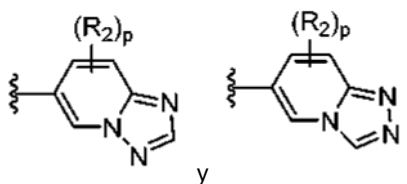


(iii)



o

(iv) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado entre:



A es -L-R₆;

L es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂C(O)NH-, -CH₂C(O)N(CH₃)-, -CH₂C(O)NHCH₂- o -CH₂C(O)NHCH₂CH₂-;

R₁ es -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂;

cada R₂ es independientemente -CH₃ o -OCH₃;

R_{2a} es -CH₃;

cada R_{2b} es independientemente H, Cl o -CH₃;

R₆ es:

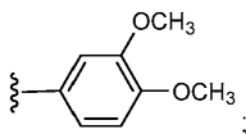
(i) -CH₂C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂NH₂, o -CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH; o

(ii) azabicyclo[3.2.1]octanilo, azaespiro[5.5]undecanilo, azetidino, ciclohexilo, diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, diazaespiro[3.5]nonanilo, imidazolilo, morfolinilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, fenilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piridinilo o quinuclidinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 R_{6a};

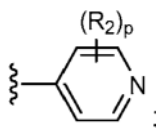
cada R_{6a} es independientemente F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂(fenilo), morfolinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, isopropilpiperidinilo, isobutilpiperidinilo o O(piperidinilo);
n es cero; y
p es cero.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde G es:

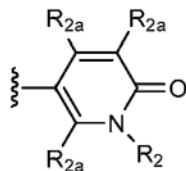
(i)



(ii)



o
(iii)



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde, en donde G es dicho anillo heterocíclico de 9 miembros.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R_6 es azetidino, ciclohexilo, imidazolido, morfolinilo, fenilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piridinilo o quinuclidinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 R_{6a} .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, N-óxido, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto se selecciona a partir de 2-(2,6-dimetilpiperidin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol (1); 6-(3-isopropil-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2); 6-(5-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (3); 6-(5-(2-(3-fluoropiperidin-1-il)etoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (4); 4-(2-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)etil)morfolina (5); 2-(2,6-dimetilpiperidin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol (6); 5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiperidin-2(1H)-ona (7); (S)-5-(3-isopropil-5-(piperidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiperidin-2(1H)-ona (8); (S)-6-(3-isopropil-5-(piperidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (9); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (10); 5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiperidin-2(1H)-ona (11); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (12); 3-cloro-5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-1,4-dimetilpiperidin-2(1H)-ona (13); 5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiperidin-2(1H)-ona (14); 5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (16); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (17); 6-(5-(azetidin-3-ilmetoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (18); 6-(5-(azetidin-3-ilmetoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (19); 6-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina (20); 1-(4-((2-(2,6-dimetilpiperidin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-

metilpropan-2-ol (21); 1-(4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (22); 1-(3-(((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (23); 1-(4-(((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (24); 5-(5-(((1-(2-hidroxi-2-metilpropil) piperidin-4-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (25); 1-(3-(((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)azetidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (26); 1-(4-(((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (27); 1-(3-(((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)azetidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (28); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol (29); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-1H-indol (30); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol (31); 6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (32); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol (33); 5-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (34); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol (35); 5-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (36); (S)-5-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-3-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (37); (S)-6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-3-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (38); 5-(3-isopropil-5-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (39); (S)-5-(3-isopropil-5-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (40); 6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (41); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (42); 6-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (43); 6-(3-isopropil-5-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (44); 5-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (45); 3-cloro-5-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona (46); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (47); 5-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (48); 5-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (49); 5-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (50); 5-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (51); 6-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (52); 6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (53); 6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (54); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (55); 6-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (56); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (57); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilazetidin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (58); 6-(3-isopropil-5-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (59); 6-(3-isopropil-5-((1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (60); 6-(3-isopropil-5-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (61); 6-(3-isopropil-5-((1-propilpiperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (62); 6-(3-isopropil-5-((1-propilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (63); 4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N,N-dimetilciclohexan-1-amina (64); 6-(3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (65); 6-(3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (66); 6-(3-isopropil-5-((1-propilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (67); 6-(3-isopropil-5-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (68); 1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ol (69); 2-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ol (70); 2-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ol (71); 3-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)propan-1-ol (72); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol (73); 5-(3-isopropil-5-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (74); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol (75); 5-(5-((1-isobutilpiperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (76); 6-(5-((1-isobutilpiperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (77); 5-(3-isopropil-5-((1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (78); 2-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (79); 2-(4-(((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (80); 2-(4-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (81); (S)-2-(3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (82); (S)-2-(3-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (83); 2-(3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (84); 2-(4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (85); 2-(4-(((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (86); 2-(4-((3-isopropil-2-(1,4,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (87); 2-(4-(((3-isopropil-2-(1,4,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (88); 2-(4-(((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (89); 2-(4-(((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (90); 6-(3-isopropil-5-((1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (91); 6-(3-isopropil-5-((1-(2-(metilsulfonil)etil)azetidin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (92); 2-(4-((3-isopropil-2-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-

il)oxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (93); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indol, 2 TFA (94); 2-(dimetilamino)-1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etanona (95); 2-(dimetilamino)-1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona (96); 5-(5-((1-(dimetilglicil)piperidin-4-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (97); (S)-5-(5-((1-(dimetilglicil)piperidin-3-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (98); (S)-2-(dimetilamino)-1-(3-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ona (99); 5-(5-((1-(dimetilglicil)piperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (100); 2-(dimetilamino)-1-(4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ona (101); 2-(dimetilamino)-1-(4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona (102); 5-(5-((1-(dimetilglicil)piperidin-4-il)metoxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (103); 5-(5-((1-(dimetilglicil)piperidin-4-il)oxi)-3-isopropil-1H-indol-2-il)-1,3,4-trimetilpiridin-2(1H)-ona (104); 1-(4-((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (105); 1-(4-((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (106); 2-(dimetilamino)-1-(3-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)azetidin-1-il)etan-1-ona (107); 1-(3-((2-(7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)azetidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona (108); 1-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona (109); 2-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (110); 2-(4-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (111); 2-(4-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (112); 2-(4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (113); 2-(4-((3-isopropil-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (114); 2-(4-((3-isopropil-2-(1,4,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (115); 2-(4-((3-isopropil-2-(1,4,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indol-5-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida (116); (S)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)acetamida (117); 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5-((1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)oxi)-1H-indol (118); (S)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)acetamida (119); (S)-1-(3-aminopiperidin-1-il)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (120); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-metil-N-((1s,4s)-quinuclidin-3-il)acetamida (121); 1-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (122); 1-((6R,7S)-7-amino-2-azaespiro[5.5]undecan-2-il)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (123); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-il)acetamida (124); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((1s,4s)-quinuclidin-3-il)acetamida (125); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(piperidin-2-ilmetil)acetamida (126); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-metil-N-(piperidin-3-il)acetamida (127); N-(3-aminociclohexil)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (128); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (129); N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (130); N-(4-aminociclohexil)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (131); 1-((1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (132); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil)acetamida (133); (S)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida (134); (R)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida (135); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(piperidin-4-il)acetamida (136); (R)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(piperidin-3-il)acetamida (137); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-1-(4-(piperidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etan-1-ona (138); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)acetamida (139); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-1-(2,6-diazaespiro[3.5]nonan-6-il)etan-1-ona (140); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-1-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)etan-1-ona (141); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N-(octahidrociclopenta[c]pirrol-4-il)acetamida (142); 1-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (143); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-1-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)etan-1-ona (144); 1-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (145); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N-(2-(piperidin-3-il)etil)acetamida (146); 1-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)etan-1-ona (147); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N-metil-N-(piperidin-4-il)acetamida (148); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-1-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona (149); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida (150); N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (151); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (152); 2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)acetamida (153); (R)-2-((2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)acetamida (154); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida (155); 5-(3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (156); (R)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol (157); 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1H-indol (158); 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol (159); 5-((1-bencilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol (160); 3-etil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol (161); 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-etil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indol (162); 3-etil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol (163); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol (164); 5-(benciloxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (165); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-indol (166); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N,N-dimetiletan-1-amina (167); 4-(4-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-

il)oxi)metil)fenilo)morfolina (168); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-indol (169); (S)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol (170); 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol (171); 2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)-N-metiletan-1-amina (172); 4-(2-((3,4-dimetoxifenil)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)etil)morfolina (173); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-indol (174); 4-(2-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)etil)morfolina (175); 5-((1H-imidazol-4-il)metoxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (176); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piperidin-3-iloxi)-1H-indol (177); 5-((1H-imidazol-4-il)metoxi)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (178); 3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (179); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indol (180); 3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-3-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (181); (S)-3-etil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol (182); 3-etil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (183); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-((4-(piperidin-4-iloxi)ciclohexil)oxi)-1H-indol (184-185); 3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (186); 3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)oxi)-1H-indol (187); 3-isopropil-5-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (188); 3-etil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (189); 3-etil-5-((1-isopropilpirrolidin-3-il)oxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (190); 3-isopropil-5-((1-isopropilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (191); 3-etil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-indol (192); (R)-3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1H-indol (193); 3-isopropil-5-((1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)metoxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (194); 3-isopropil-5-((1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)oxi)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol (195); 2-(dimetilamino)-1-(4-((3-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ona (196); y 2-(4-((2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-isopropil-1H-indol-5-il)oxi)piperidin-1-il)acético ácido (197).

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o N-óxidos, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para usarse en terapia en el tratamiento de enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatorias crónica.

9. El compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria crónica se selecciona a partir de lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, esclerosis múltiple (MS) y síndrome de Sjögren.