

COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS

La presente invención se refiere a compuestos novedosos. La invención también se refiere a dichos compuestos para su uso como agente farmacéutico y además para su uso en el tratamiento de enfermedades bacterianas, incluyendo enfermedades causadas por microbacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*. Dichos compuestos pueden funcionar interfiriendo con la ATP sintasa en *M. tuberculosis*, con la inhibición de la actividad del citocromo *bc₁* como modo principal de acción. Por tanto, principalmente, dichos compuestos son agentes antituberculosos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Mycobacterium tuberculosis es el agente causante de la tuberculosis (TB), una infección grave y potencialmente mortal distribuida por todo el mundo. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que más de 8 millones de personas contraen TB cada año y 2 millones de personas mueren de tuberculosis al año. En la última década, los casos de TB han aumentado un 20% a nivel mundial con la mayor carga de morbilidad en las comunidades más empobrecidas. Si estas tendencias continúan, la incidencia de la TB aumentará un 41% en los próximos veinte años. Cincuenta años después de la introducción de una quimioterapia eficaz, la TB sigue siendo, después del sida, la principal infección causante de mortalidad en adultos a nivel mundial. Como complicación de la epidemia por TB, tenemos la creciente tendencia de cepas multirresistentes y la simbiosis mortífera con el VIH. Las personas seropositivas al VIH y que están infectadas con TB son 30 veces más propensas a desarrollar TB activa que las personas que son seronegativas al VIH, y la TB es responsable de la muerte de una de cada tres personas con VIH/sida a nivel mundial.

Las estrategias existentes para tratar la tuberculosis implican todas ellas la combinación de múltiples agentes. Por ejemplo, el régimen recomendado por el Servicio de Salud Pública de EE. UU. es una combinación de isoniácida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguida de solamente isoniácida y rifampicina durante cuatro meses más. Los pacientes infectados por el VIH siguen tomando estos fármacos durante siete meses más. Para los pacientes infectados por cepas multirresistentes de *M. tuberculosis*, se añaden agentes tales como etambutol,

estreptomicina, kanamicina, amicacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ciprofoxacina y ofloxacina a los tratamientos combinados. No existe ningún agente individual que sea eficaz en el tratamiento clínico de la tuberculosis, ni ninguna combinación de agentes que ofrezca la posibilidad de un tratamiento de menos de seis meses de duración.

Existe una gran necesidad médica de nuevos fármacos que mejoren el tratamiento actual mediante el suministro de regímenes que permitan propiciar la conformidad del paciente y los proveedores. Unos regímenes más cortos y aquellos que requieran menos supervisión suponen el mejor modo de conseguir este propósito. La mayoría de los beneficios del tratamiento se obtienen en los 2 primeros meses, durante la fase intensiva o bactericida, cuando se administran cuatro fármacos a la vez; la carga de morbilidad bacteriana se reduce inmensamente y los pacientes dejan de ser infecciosos. Se requiere una fase de esterilización o continuación de 4 a 6 meses para eliminar los bacilos persistentes y para minimizar el riesgo de sufrir una recaída. Un fármaco esterilizante potente que reduzca el tratamiento a 2 meses o menos sería extremadamente beneficioso. También se necesitan fármacos que propicien la conformidad debido a que requieran menos supervisión intensiva. Obviamente, un compuesto que reduzca tanto la duración total del tratamiento como la frecuencia de la administración de fármacos proporcionaría el mayor beneficio.

Como complicación de la epidemia por TB, tenemos la incidencia creciente de cepas multirresistentes o TBMR. Hasta un cuatro por ciento de todos los casos a nivel mundial se consideran TBMR - aquellos resistentes a los fármacos más eficaces del tratamiento convencional con cuatro fármacos: isoniacida y rifampina. La TBMR es mortal cuando no se trata y no se puede tratar de forma adecuada mediante el tratamiento convencional, por lo que el tratamiento requiere la administración de fármacos de "segunda línea" durante hasta 2 años. Estos fármacos suelen ser tóxicos, costosos y marginalmente eficaces. Sin un tratamiento eficaz, los pacientes que padecen TBMR infecciosos continúan diseminando la enfermedad, produciendo nuevas infecciones por cepas de TBMR. Existe una gran necesidad médica de un nuevo fármaco con un nuevo mecanismo de acción, que sea probable que presente actividad contra cepas resistentes a fármacos, en particular cepas MR.

La expresión "resistente a fármacos", como se usa anteriormente o a continuación en este documento es una expresión bien comprendida por los expertos en microbiología. Una micobacteria resistente a fármacos es una micobacteria que ya no es sensible a al menos un fármaco que antes era eficaz; la cual ha desarrollado la capacidad de resistir el ataque antibiótico de al menos un fármaco que antes era eficaz. Una cepa resistente a fármacos puede conferir dicha capacidad de resistencia a su descendencia. Dicha resistencia se puede deber a mutaciones genéticas aleatorias en la célula bacteriana que alteran su sensibilidad a un único fármaco o a diferentes fármacos.

La tuberculosis MR es una forma específica de tuberculosis resistente a fármacos debida a una bacteria que es resistente a al menos isoniacida y rifampicina (con o sin resistencia a otros fármacos), que son en la actualidad los dos fármacos anti-TB más potentes. Por tanto, cuando se usa anteriormente o a continuación en este documento "resistente a fármacos" incluye resistente a múltiples fármacos.

Otro factor en el control de la epidemia de TB es el problema de la TB latente. A pesar de las décadas de programas de control de la tuberculosis (TB), aproximadamente 2 billones de personas están infectadas por

M. tuberculosis, aunque son asintomáticos. Aproximadamente un 10% de estos individuos corren el riesgo de desarrollar TB activa a lo largo de su vida. La epidemia mundial de TB se alimenta de la infección de los pacientes con VIH que padecen tuberculosis y el aumento de cepas de TB multirresistentes (TB-MR). La reactivación de TB latente es un factor de alto riesgo para desarrollar la enfermedad y es la responsable de un 32% de las muertes de individuos infectados por el VIH. Para controlar la epidemia de TB, es necesario descubrir nuevos fármacos que puedan destruir los bacilos latentes o inactivos. La TB inactiva puede reactivarse para provocar la enfermedad debido a varios factores tales como la supresión de la inmunidad del hospedador mediante el uso de agentes inmunosupresores como anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral α o interferón γ . En el caso de los pacientes seropositivos para VIH, el único tratamiento profiláctico disponible para TB latente consiste en regímenes de rifampicina y pirazinamida durante dos a tres meses. Aún no resulta clara la eficacia del régimen de tratamiento y, además, la duración de los tratamientos es una limitación importante en entornos con recursos limitados. Por lo tanto, existe una necesidad imperiosa de identificar nuevos fármacos, que puedan actuar como agentes quimioprofilácticos para los individuos

que albergan bacilos de TB latentes.

Los bacilos de la tuberculosis entran en los individuos sanos por inhalación; los macrófagos alveolares de los pulmones los fagocitan. Esto da lugar a una potente respuesta inmunitaria y a la formación de granulomas, que consisten en macrófagos infectados con *M. tuberculosis* rodeados por linfocitos T. Después de un periodo de 6 a 8 semanas, la respuesta inmunitaria del hospedador causa la muerte de las células infectadas por necrosis y acumulación de material caseoso con determinados bacilos extracelulares, rodeados por macrófagos, células epitelioides y capas de tejido linfóide en la periferia. En el caso de los individuos sanos, la mayoría de las micobacterias se destruyen en estos entornos pero una pequeña parte de los bacilos sobrevive y se cree que existen en un estado hipermetabólico no replicante y son tolerantes a la destrucción por fármacos anti-TB como la isoniácida. Estos bacilos pueden permanecer en los entornos fisiológicos alterados incluso durante toda la vida del individuo sin que esté presente ningún síntoma clínico de la enfermedad. Sin embargo, en un 10% de los casos, estos bacilos latentes pueden reactivarse para provocar la enfermedad. Una de las hipótesis sobre el desarrollo de estas bacterias persistentes es el entorno fisiopatológico en las lesiones humanas, concretamente, una tensión de oxígeno reducida, la limitación de nutrientes y el pH ácido. Se ha postulado que estos factores hacen que estas bacterias sean fenotípicamente tolerantes a la mayoría de los fármacos antimicobacterianos.

Además del control de la epidemia de TB, se encuentra el problema emergente de la resistencia a agentes antibióticos de primera línea. Algunos ejemplos importantes incluyen *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, enterococos resistentes a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, salmonelas multirresistentes.

Las consecuencias de la resistencia a agentes antibióticos son graves. Las infecciones provocadas por microbios resistentes no consiguen responder al tratamiento, lo cual resulta en una enfermedad más prolongada y un mayor riesgo de fallecimiento. Los fracasos en el tratamiento también conducen a periodos de infectividad más prolongados que incrementan el número de personas infectadas que interaccionan en la comunidad y, por lo tanto, la población general se ve expuesta al riesgo de contraer una infección por una cepa resistente.

Los hospitales son un componente crítico del problema de resistencia a agentes antimicrobianos a nivel mundial. La combinación de pacientes muy susceptibles, el uso intensivo y prolongado de agentes antimicrobianos, y la infección cruzada han dado como resultado infecciones por patógenos con una resistencia bacteriana muy alta.

La automedicación con agentes antimicrobianos es otro factor importante que contribuye a la resistencia. Los agentes antimicrobianos administrados por automedicación puede que sean innecesarios, normalmente se administran en dosis que no son adecuadas o puede que no contengan las cantidades adecuadas de fármaco activo.

El cumplimiento del tratamiento recomendado por parte de los pacientes es otro problema grave. Los pacientes se olvidan de tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando empiezan a sentirse mejor o puede que no puedan permitirse un curso completo, lo cual crea un entorno ideal para que los microbios se adapten en vez de ser destruidos.

Debido a la emergente multiresistencia a antibióticos, los médicos se enfrentan a infecciones para las cuales no existe un tratamiento eficaz. La morbilidad, la mortalidad y los costos financieros de tales infecciones imponen una carga cada vez mayor para los sistemas sanitarios a nivel mundial.

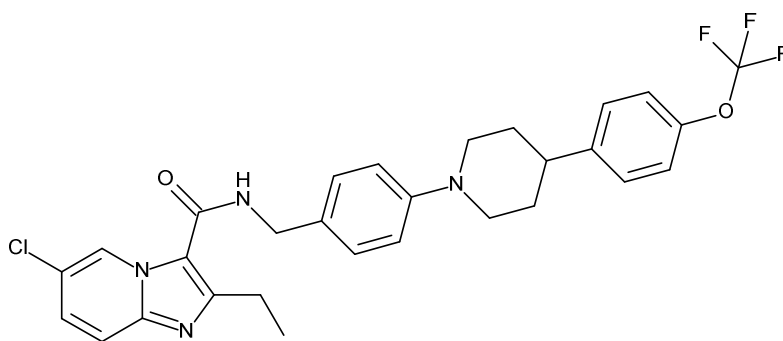
Por lo tanto, se necesitan con urgencia nuevos compuestos para tratar infecciones bacterianas, especialmente infecciones micobacterianas, incluidas las infecciones por micobacterias resistentes a fármacos y latentes, y también otras infecciones bacterianas especialmente las provocadas por cepas de bacterias resistentes.

Se han divulgado compuestos antifecciosos para tratar la tuberculosis en, por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 2011/113606. Dicho documento se refiere a compuestos que prevendrían la multiplicación de *M. tuberculosis* dentro del macrófago hospedador y se refiere a compuestos con un núcleo bicíclico, imidazopiridinas, que están unidas (por ejemplo, mediante un resto amido) a, por ejemplo, un grupo bencilo opcionalmente sustituido.

La solicitud de patente internacional WO 2014/015167 también divulga

compuestos que se divulgan como de uso potencial en el tratamiento de la tuberculosis. Dichos compuestos divulgados en este documento tienen un biciclo (un biciclo 5,5-condensado) como elemento esencial, que está sustituido con un grupo conector (por ejemplo, un grupo amido), que puede estar unido, en sí mismo, a otro biciclo o grupo aromático. Dichos compuestos de este documento no contienen una serie de más de tres anillos.

El artículo de la publicación *Nature Medicine*, **19**, 1157-1160 (2013) de Pethe *et al.* "Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis" identifica un compuesto específico que se ensayó contra *M. tuberculosis*. Este compuesto Q203 se representa a continuación.



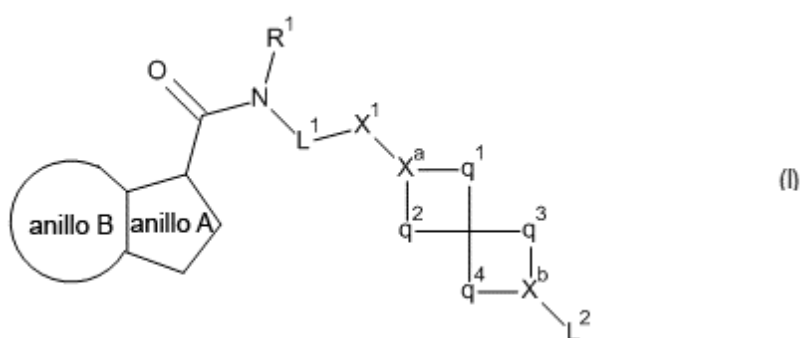
Estos candidatos clínicos también se analizan en el artículo de la publicación *J. Medicinal Chemistry*, 2014, 57 (12), pág. 5293-5305. Se afirma que tienen actividad contra tuberculosis MR, y tienen actividad contra la cepa *M. tuberculosis* H37Rv a una MIC₅₀ de 0.28 nM dentro de los macrófagos. También se presentan los datos de control positivo (usando los compuestos anti-TB conocidos bedaquilina, isoniacida y moxifloxacin). Este documento también sugiere un modo de acción, basado en estudios con mutantes. Postula que actúa interfiriendo con la ATP sintasa en *M. tuberculosis*, y que la inhibición de la actividad del citocromo *bc*₁ es el modo principal de acción. El citocromo *bc*₁ es un componente esencial de la cadena de transporte de electrones necesaria para la síntesis de ATP. Parece que Q203 era muy activo contra bacterias tanto replicantes como no replicantes.

La solicitud de patente internacional WO 2015/014993 también divulga compuestos que tienen actividad contra *M. tuberculosis*. Las solicitudes de patente internacional WO 2013/033070 y WO 2013/033167 divulgan diversos compuestos como moduladores de cinasa.

El fin de la presente invención es proporcionar compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades bacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por bacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis* (incluyendo la enfermedad latente e incluyendo cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos). Dichos compuestos también pueden ser novedosos y pueden actuar interfiriendo con la ATP sintasa en *M. tuberculosis*, considerándose la inhibición de la actividad del citocromo bc_1 el modo principal de acción.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Ahora se proporciona un compuesto de fórmula (I)



donde

R¹ representa alquilo C₁₋₆ o hidrógeno;

L¹ representa un grupo conector -C(R^a)(R^b)- (o no está presente);

X¹ representa un grupo conector aromático opcional;

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor);

X^a representa C(R^c) o N;

X^b representa C(R^d), N, O (en cuyo caso L² no está presente) o C=O (en cuyo caso L² tampoco está presente);

R^c y R^d representan independientemente H o -OR^e (donde R^e representa H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor);

q¹ representa -X^c-(CH₂)_{n1}-X^d-;

n1 representa 0, 1 o 2;

q² representa -X^e-(CH₂)_{n2}-X^f-;

n_2 representa 0, 1 o 2, pero donde n_1 y n_2 no representan ambos 0;

X^c (que está unido a X^a) no está presente o, cuando X^a representa CH, entonces X^c puede representar -O-, -NH- o -S-;

X^d no está presente o, cuando n_1 representa 2 o cuando X^c no está presente, X^a representa $C(R^c)$ y n_1 representa 1, entonces X^d puede representar también -O-, -NH- o -S-;

X^e y X^f no están presentes independientemente, o pueden representar independientemente -O-,

-NH- o -S-, con la condición de que los heteroátomos mencionados anteriormente no estén unidos directamente a o α a otro heteroátomo;

q^3 representa $-X^g-(CH_2)_{n_3}-X^h-$;

q^4 representa $-X^i-(CH_2)_{n_4}-X^j-$;

n_3 representa 0, 1 o 2;

n_4 representa 0, 1 o 2, pero donde n_3 y n_4 no representan ambos 0;

X^g , X^h , X^i y X^j no están presentes independientemente, o pueden representar -O-, -NH- o

-S-, con la condición de que los heteroátomos mencionados anteriormente no estén unidos directamente a o α a otro heteroátomo;

cuando X^b representa O o C=O, entonces L^2 no está presente;

cuando X^b representa $C(R^d)$ (por ejemplo, CH) o N, entonces L^2 puede representar hidrógeno, halo, $-OR^f$, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de flúor) o un grupo aromático (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} (en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, $-CF_3$ y/o $-SF_5$), $-O$ -alquilo C_{1-6} (en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor),

$-O$ -fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} y/o

$-O$ -alquilo C_{1-6}) o $-SF_5$);

R^f representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor);

el anillo A es un anillo aromático de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo (preferiblemente que contiene al menos un átomo de nitrógeno);

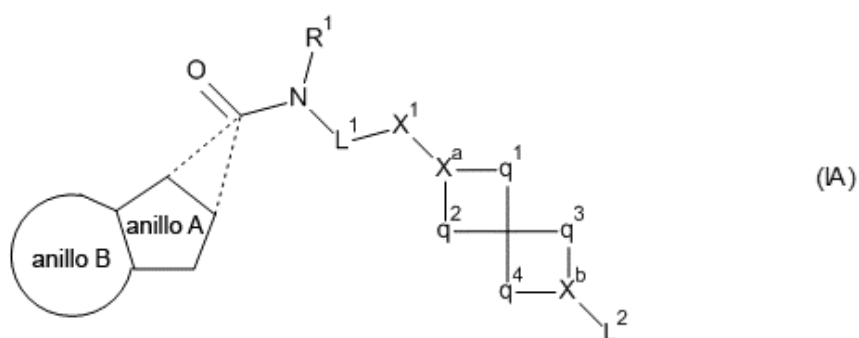
el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros, que puede ser aromático o no aromático, que contiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos (preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre);

el anillo A y/o el anillo B pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halo, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de flúor) y/o -O-alquilo C₁₋₆ (en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

que son compuestos que pueden mencionarse en este documento como "compuestos de la invención".

En particular, en una realización principal de la invención, se proporcionan los siguientes compuestos de fórmula (IA) para su uso en el tratamiento de la tuberculosis:



donde

R¹ representa alquilo C₁₋₆ o hidrógeno;

L¹ representa un grupo conector -C(R^a)(R^b)-;

X¹ representa un grupo conector aromático carbocíclico opcional (que es un grupo conector que puede estar en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, -OH,

-O-alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆, donde los dos últimos restos alquilo están en sí mismos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor);

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor);

X^a representa $C(R^c)$ o N;

X^b representa $C(R^d)$, N, O (en cuyo caso L^2 no está presente) o $C=O$ (en cuyo caso L^2 tampoco está presente);

R^c y R^d representan independientemente H, F o $-OR^e$ (donde R^e representa H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), o R^d y L^2 pueden unirse juntos para formar un grupo cíclico de 4 a 6 miembros (es decir, un espirociclo), que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos;

q^1 representa $-X^c-(CH_2)_{n1}-X^d-$;

$n1$ representa 0, 1 o 2;

q^2 representa $-X^e-(CH_2)_{n2}-X^f-$;

$n2$ representa 0, 1 o 2, pero donde $n1$ y $n2$ no representan ambos 0;

X^c (que está unido a X^a) no está presente o, cuando X^a representa CH, entonces X^c puede representar -O-, -NH- o -S-;

X^d no está presente o, cuando $n1$ representa 2 o cuando X^c no está presente, X^a representa $C(R^c)$ y $n1$ representa 1, entonces X^d puede representar también -O-, -NH- o -S-;

X^e y X^f no están presentes independientemente, o pueden representar independientemente -O-, -NH- o -S-, con la condición de que los heteroátomos mencionados anteriormente no estén unidos directamente a o α a otro heteroátomo;

q^3 representa $-X^g-(CH_2)_{n3}-X^h-$;

q^4 representa $-X^i-(CH_2)_{n4}-X^j-$;

$n3$ representa 0, 1 o 2;

$n4$ representa 0, 1 o 2, pero donde $n3$ y $n4$ no representan ambos 0;

X^g , X^h , X^i y X^j no están presentes independientemente, o pueden representar -O-, -NH- o -S-, con la condición de que los heteroátomos mencionados anteriormente no estén unidos directamente a o α a otro heteroátomo;

cuando X^b representa O o $C=O$, entonces L^2 no está presente;

cuando X^b representa $C(R^d)$ (por ejemplo, CH) o N, entonces L^2 puede representar hidrógeno, halo, $-OR^f$, $-C(O)-R^g$, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de flúor) o un grupo aromático (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} (en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, $-CF_3$ y/o $-SF_5$), $-O$ -alquilo C_{1-6} (en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), $-O$ -fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} y/o $-O$ -alquilo C_{1-6}) o $-SF_5$);

R^f representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor) o un grupo aromático (en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} y $-O$ -alquilo C_{1-6} , donde los dos últimos restos alquilo pueden estar en sí mismos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor);

R^g representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, o $-O$ -alquilo C_{1-3} , en que el último resto también está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor) o un grupo aromático (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} o $-O$ -alquilo C_{1-6});

el anillo A puede estar unido al resto amida necesario (es decir, el resto $-C(O)-N(R^1)-$) mediante uno de dos posibles enlaces representados por las líneas de puntos, que son enlaces que se unen al anillo A en dos átomos diferentes (de ese anillo);

el anillo A es un anillo aromático de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo (preferiblemente que contiene al menos un átomo de nitrógeno);

el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros, que puede ser aromático o no aromático, que contiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos (preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre);

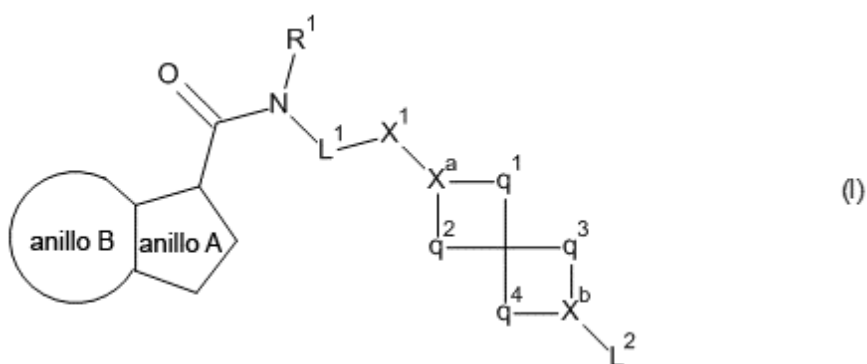
el anillo A y/o el anillo B pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con

uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de flúor) y/o -O-alquilo C_{1-6} (en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

que son compuestos que también pueden mencionarse en este documento como "compuestos de la invención".

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IA) como se describe anteriormente, puede ser de tal manera que el anillo A esté unido al resto amida mediante un átomo específico del anillo, como se representa por los compuestos de fórmula (I) a continuación:



Esta realización es esencialmente una representación gráfica del anillo A que está unido al resto amido necesario mediante un enlace representado por una de las líneas de puntos en la fórmula (IA).

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Dichas sales pueden formarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de una forma de ácido libre o base libre de un compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes de un ácido o una base adecuados, opcionalmente en un disolvente o en un medio donde la sal sea insoluble, con la posterior eliminación de dicho disolvente o dicho medio, utilizando técnicas convencionales (por ejemplo, al vacío, mediante secado por congelación o mediante filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de sal por otro contraión, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

Se pretende que las sales de adición de ácido farmacéuticamente

aceptables como se ha menciona anteriormente en este documento comprendan las formas de sales de adición de ácido atóxicas y terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de manera conveniente tratando la forma de base con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

A los efectos de esta invención, los solvatos, profármacos, *N*-óxidos y estereoisómeros de los compuestos de la invención también se incluyen dentro del alcance de la invención.

El término "profármaco" de un compuesto pertinente de la invención incluye cualquier compuesto que, después de administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad experimentalmente detectable, y en un tiempo predeterminado (por ejemplo, en un intervalo de dosificación entre 6 y 24 horas (es decir, de una vez a cuatro veces al día)). Para evitar dudas, el término administración "parenteral" incluye todas las formas de administración diferentes de la administración oral.

Los profármacos de los compuestos de la invención se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal forma que las modificaciones se escindan, *in vivo*, cuando dicho profármaco se administre a un sujeto mamífero. Las modificaciones normalmente se consiguen sintetizando el compuesto original con un sustituyente de profármaco. Los profármacos incluyen compuestos de la invención donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo en un compuesto de la invención está unido a cualquier grupo que se pueda escindir *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, ésteres y

carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos éster de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo y bases de N-Mannich. Puede encontrarse información general sobre profármacos, por ejemplo, en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" pág. I-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

Los compuestos de la invención pueden contener dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) alrededor de cada doble enlace individual. Los compuestos de la invención también pueden englobar isómeros posicionales. Todos estos isómeros (por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas *cis* y *trans* quedan englobadas) y sus mezclas quedan englobadas dentro del alcance de la invención (por ejemplo, los isómeros posicionales individuales y las mezclas de los isómeros posicionales se pueden incluir dentro del alcance de la invención).

Los compuestos de la invención también pueden mostrar tautomería. Todas las formas tautómeras (o tautómeros) y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o la expresión "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que se pueden interconvertir mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como las isomerizaciones de tipo ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones enlazantes.

Los compuestos de la invención también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden mostrar isomería óptica y/o diastereoisomería. Los diastereoisómeros se pueden separar utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los distintos estereoisómeros se pueden aislar mediante la separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Como alternativa, los isómeros ópticos deseados pueden prepararse por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no provocarán racemización o epimerización (es decir, un método de 'combinación quiral'), por reacción del material de partida apropiado con un 'auxiliar quiral' que posteriormente puede eliminarse en una fase

adecuada, por derivatización (es decir, una resolución, incluyendo una resolución dinámica), por ejemplo, con un ácido homoquiral seguido de separación de los derivados diastereómeros por medios convencionales tales como cromatografía, o por reacción con un reactivo quirale apropiado o catalizador quirale, todo en condiciones conocidas para los expertos en la materia.

Todos los estereoisómeros (incluidos, pero sin limitación, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros) y sus mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) se incluyen dentro del alcance de la invención.

En las estructuras que se muestran en este documento, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quirale particular no se especifica, entonces todos los estereoisómeros quedan contemplados e incluidos como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces dicho estereoisómero queda definido y especificado de ese modo.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como también solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

La presente invención también engloba los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que sean idénticos a aquellos mencionados en este documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se remplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza (o el que se encuentra en la naturaleza de forma más abundante). Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica en este documento quedan contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención. Los isótopos a modo de ejemplo que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en el compuesto y para ensayos de distribución tisular del sustrato. Los isótopos de tritio

(^3H) y de carbono 14 (^{14}C) son útiles porque se pueden preparar y detectar fácilmente. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requisitos reducidos de dosificación) y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados de forma isotópica de la presente invención pueden prepararse, en líneas generales, siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en la descripción/ejemplos a continuación en este documento, sustituyendo un reactivo marcado de forma isotópica en el lugar de un reactivo no marcado de forma isotópica.

A menos que se especifique de otro modo, los grupos alquilo C_{1-q} (donde q es el límite superior del intervalo) definidos en este documento pueden ser de cadena lineal o, cuando haya un número suficiente (es decir, un mínimo de dos o tres, según corresponda) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada y/o cíclicos (de modo que formen un grupo cicloalquilo- C_{3-q}). Dichos grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además pueden estar unidos por puente. Asimismo, cuando haya un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser en parte cíclicos. Dichos grupos alquilo también pueden ser saturados o, cuando haya un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, insaturados (de modo que formen, por ejemplo, un grupo alquenilo C_{2-q} o alquinilo C_{2-q}).

Los grupos cicloalquilo C_{3-q} (donde q es el límite superior del intervalo) que pueden mencionarse específicamente pueden ser grupos alquilo monocíclicos o bicíclicos, pudiendo contener además los grupos cicloalquilo un puente (de modo que formen, por ejemplo, sistemas cíclicos condensados tales como tres grupos cicloalquilo condensados). Dichos grupos cicloalquilo pueden ser saturados o insaturados y contener uno o más dobles enlaces (de modo que formen, por ejemplo, un grupo cicloalquenilo). Los sustituyentes se pueden unir en cualquier punto del grupo cicloalquilo. Asimismo, cuando haya un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro), dichos grupos cicloalquilo también podrán ser en parte cíclicos.

El término "halo", cuando se usa en este documento, preferiblemente incluye

flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos heterocíclicos a los que se hace referencia en este documento pueden incluir grupos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos y, por lo tanto, abarcar heterocicloalquilo y heteroarilo. De la misma manera, los "anillos aromáticos o no aromáticos de 5 o 6 miembros" pueden ser grupos heterocíclicos (así como grupos carbocíclicos) que tienen 5 o 6 miembros en el anillo.

Los grupos heterocicloalquilo que pueden mencionarse incluyen grupos heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos no aromáticos donde al menos uno (por ejemplo, de uno a cuatro) de los átomos en el sistema cíclico es distinto de carbono (es decir, un heteroátomo) y donde el número total de átomos en el sistema cíclico está comprendido entre 3 y 20 (por ejemplo, entre tres y diez, por ejemplo, entre 3 y 8, tal como de 5 a 8). Dichos grupos heterocicloalquilo también pueden contener un puente. Asimismo, dichos grupos heterocicloalquilo pueden ser saturados o insaturados y contener uno o más dobles y/o triples enlaces, de modo que formen, por ejemplo, un grupo heterocicloalqueno C_{2-q} (donde q es el límite superior del intervalo). Los grupos heterocicloalquilo C_{2-q} que pueden mencionarse incluyen 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, aziridinilo, azetidinilo, dihidropiranilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo (que incluye 2,5-dihidropirrolilo), dioxolanilo (que incluye 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (que incluye 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo), ditianilo (que incluye 1,4-ditianilo), ditiolanilo (que incluye 1,3-ditiolanilo), imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxabicyclo[3.2.1]octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo no aromático, pirazolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tietanilo, tiiranilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tritianilo (que incluye 1,3,5-tritianilo), tropanilo y similares. Los sustituyentes de los grupos heterocicloalquilo pueden estar situados, cuando corresponda, en cualquier átomo del sistema cíclico, incluido un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heterocicloalquilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema cíclico, incluido (cuando corresponda) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo de cualquier anillo carbocíclico condensado que pueda estar presente como parte del sistema cíclico. Los grupos heterocicloalquilo también pueden estar en la forma *N*- o *S*- oxidada. Se puede establecer que el heterocicloalquilo mencionado en la

presente sea específicamente monocíclico o bicíclico.

Los grupos aromáticos pueden ser arilo o heteroarilo. Los grupos arilo que pueden mencionarse incluyen grupos arilo C_{6-20} , tales como C_{6-12} (por ejemplo, C_{6-10}). Dichos grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y tener entre 6 y 12 (por ejemplo, entre 6 y 10) átomos de carbono en el anillo, donde al menos un anillo es aromático. Los grupos arilo C_{6-10} incluyen fenilo, naftilo y similares, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El punto de unión de los grupos arilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema cíclico. Por ejemplo, cuando el grupo arilo es policíclico, el punto de unión puede ser mediante un átomo, incluyendo un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos arilo son policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos), están preferiblemente unidos al resto de la molécula mediante un anillo aromático. Los grupos arilo más preferidos que pueden mencionarse en este documento son "fenilo".

Salvo que se especifique de otro modo, el término "heteroarilo", cuando se usa en este documento, se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de uno a cuatro heteroátomos) preferiblemente seleccionados de N, O y S. Los grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen entre 5 y 20 miembros (por ejemplo, entre 5 y 10) y pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, con la condición de que al menos uno de los anillos sea aromático (formando por tanto, por ejemplo, un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico). Cuando el grupo heteroarilo es policíclico, el punto de unión puede ser mediante cualquier átomo, incluyendo un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos), están preferiblemente unidos al resto de la molécula mediante un anillo aromático. Los grupos heteroarilo que pueden mencionarse incluyen 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolinilo, 1,3-dihidroisoindolilo, 1,3-dihidroisoindolilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo; es decir, grupo heteroarilo que están unidos mediante un anillo no aromático) o, preferiblemente, acridinilo, bencimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (incluyendo 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoselenadiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo,

imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, preferiblemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahydroquinolinil (incluyendo 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (incluyendo 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenotilo, tienilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo) y similares. Los sustituyentes de los grupos heteroarilo pueden estar situados, cuando corresponda, en cualquier átomo del sistema anular, incluido un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema anular, incluido (cuando corresponda) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo de cualquier anillo carbocíclico condensado que pueda estar presente como parte del sistema cíclico. Los grupos heteroarilo también pueden estar en la forma *N*- o *S*-oxidada. Se puede establecer que los grupos heteroarilo mencionados en este documento sean específicamente monocíclicos o bicíclicos. Cuando los grupos heteroarilo son policíclicos y en los cuales hay un anillo no aromático presente, entonces dicho anillo no aromático puede estar sustituido con uno o más grupos =O. Los grupos heteroarilo más preferidos que pueden mencionarse en este documento son grupos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos (por ejemplo, seleccionados preferiblemente de nitrógeno, oxígeno y azufre).

Se puede establecer específicamente que el grupo heteroarilo sea monocíclico o bicíclico. En caso de que se especifique que el heteroarilo es bicíclico, entonces puede estar constituido por un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo heteroarilo monocíclico) condensado con otro anillo de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo arilo o heteroarilo monocíclico).

Los heteroátomos que pueden mencionarse incluyen fósforo, silicio, boro y, preferiblemente, oxígeno, nitrógeno y azufre.

Cuando se mencionan grupos "aromáticos" en este documento, pueden ser arilo o heteroarilo. Cuando se mencionan "grupos conectores aromáticos" en este documento, pueden ser arilo o heteroarilo, como se define en este documento, son preferiblemente monocíclicos (pero pueden ser policíclicos) y estar unidos al resto de la molécula mediante cualquier átomo posible de ese grupo conector. Sin embargo, cuando se mencionan grupos conectores aromáticos específicamente carbocíclicos, entonces dichos grupos aromáticos no pueden contener un heteroátomo, es decir, pueden ser arilo (pero no heteroarilo).

Para no dar lugar a dudas, cuando en el este documento se hace referencia a que un grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, seleccionados de alquilo C_{1-6}), dichos sustituyentes (por ejemplo, grupos alquilo) son independientes entre sí. Es decir, dichos grupos pueden estar sustituidos con el mismo sustituyente (por ejemplo, el mismo sustituyente alquilo) o con sustituyentes diferentes (por ejemplo, alquilo).

Todas las características individuales (por ejemplo, características preferidas) mencionadas en este documento se pueden considerar aisladas o combinadas con cualquier otra característica (incluida una característica preferida) mencionada en este documento (por lo tanto, las características preferidas se pueden considerar conjuntamente con otras características preferidas o independientemente de ellas).

El experto en la materia apreciará que los compuestos de la invención que están sujetos a esta invención incluyen aquellos que son estables. Es decir, los compuestos de la invención incluyen aquellos que son lo suficientemente resistentes para soportar su aislamiento, por ejemplo, a partir de la mezcla de reacción hasta obtener un grado útil de pureza.

Como se menciona anteriormente en este documento, en una realización principal de la invención los compuestos de la invención son aquellos en los que:

L^1 representa un grupo conector $-C(R^a)(R^b)-$; y

X^1 representa un grupo conector aromático carbocíclico opcional; y

el compuesto de fórmula (IA) representa un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos preferidos, u otros aspectos o realizaciones, descritos a continuación en este documento pueden referirse a dicha realización principal de la

invención (en cuyo caso las definiciones incoherentes de L^1 o X^1 son redundantes), donde dichas definiciones de L^1 y/o X^1 pueden tomarse en combinación con una o más características o aspectos diferentes (por ejemplo, los descritos a continuación en este documento, tales como algunos aspectos preferidos descritos).

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en que:

cuando X^a representa $C(R^c)$, entonces es preferiblemente CH;

X^a representa CH o N;

R^e preferiblemente representa hidrógeno;

R^c y R^d representan independientemente (y preferiblemente) H;

L^1 preferiblemente representa un grupo conector como se define por $-C(R^a)(R^b)-$ (para la realización principal de la invención, este grupo conector es esencial);

X^1 puede no estar presente, pero preferiblemente representa un grupo conector aromático (para la realización principal de la invención, este grupo conector, cuando está presente, tiene que ser un grupo conector aromático carbocíclico);

X^c (que está unido a X^a) no está presente o, cuando X^a representa CH, entonces X^c puede representar también -O-;

X^d no está presente o, cuando $n1$ representa 2 o cuando X^c no está presente, X^a representa $C(R^c)$ y $n1$ representa 1, entonces X^d puede representar también -O-;

X^e y X^f no están presentes independientemente, o pueden representar independientemente -O-, con la condición de que el átomo de oxígeno mencionado anteriormente no esté unido directamente a o α a otro heteroátomo;

cuando X^c y/o X^d representan -O-, -NH- o -S-, se entiende que dichos heteroátomos no pueden estar unidos directamente (o α a) a otro heteroátomo.

Los compuestos más preferidos de la invención incluyen aquellos en que:

R^1 representa hidrógeno;

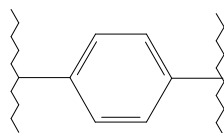
R^a y R^b representan independientemente hidrógeno;

L^1 representa $-CH_2-$;

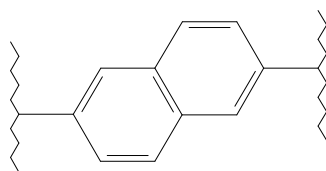
cuando X^1 representa un grupo conector aromático (donde el punto de unión puede ser cualquier átomo del sistema cíclico), ese grupo aromático puede ser carbocíclico o heterocíclico, formando de esa manera, por ejemplo, un fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo aromático bicíclico (tal como un grupo aromático de 8 o 10 miembros, que consiste en dos anillo diferentes condensados entre sí, en que cada anillo es de 5 o 6 miembros, formando de esa

manera un anillo bicíclico 6,6-, 5,6- o 5,5-condensado), incluyendo, por tanto, grupos tales como fenilo, naftilo (incluyendo naftilo completamente aromático y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo) y similares, formando de esa manera, por ejemplo, en particular:

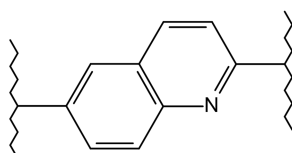
-fenileno- (especialmente un 1,4-fenileno), por ejemplo:



-naftileno, por ejemplo:



-quinolileno (tal como 2-quinolileno), por ejemplo:



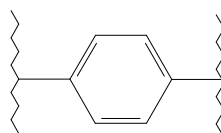
Dichos grupos conectores que X^1 puede representar (por ejemplo, fenileno) pueden estar opcionalmente sustituidos (por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, CH_3 , CF_3 , $-\text{OCH}_3$ y $-\text{OCF}_3$). En una realización, dichos grupos conectores que X^1 puede representar están sin sustituir.

En una realización (por ejemplo, la realización principal mencionada anteriormente) de la invención, se aplica lo siguiente:

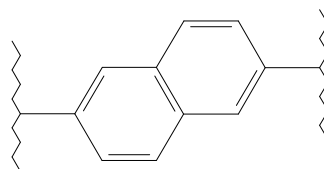
X^1 representa un grupo conector aromático carbocíclico opcional, es decir, puede estar presente o no;

cuando X^1 está presente, entonces representa un grupo conector aromático carbocíclico, por ejemplo, un grupo fenilo o un grupo conector aromático bicíclico (carbocíclico) (en que al menos uno de los anillos del biciclo es aromático), por ejemplo, de modo que el biciclo consiste en dos anillos diferentes condensados entre sí, en que cada anillo es de 5 o 6 miembros, formando de esa manera un anillo bicíclico 6,6-, 5,6- o 5,5-condensado), incluyendo, por tanto, grupos tales como fenilo, naftilo (incluyendo naftilo completamente aromático y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo) y similares, formando de esa manera, por ejemplo, en particular:

-fenileno- (especialmente un 1,4-fenileno), por ejemplo:

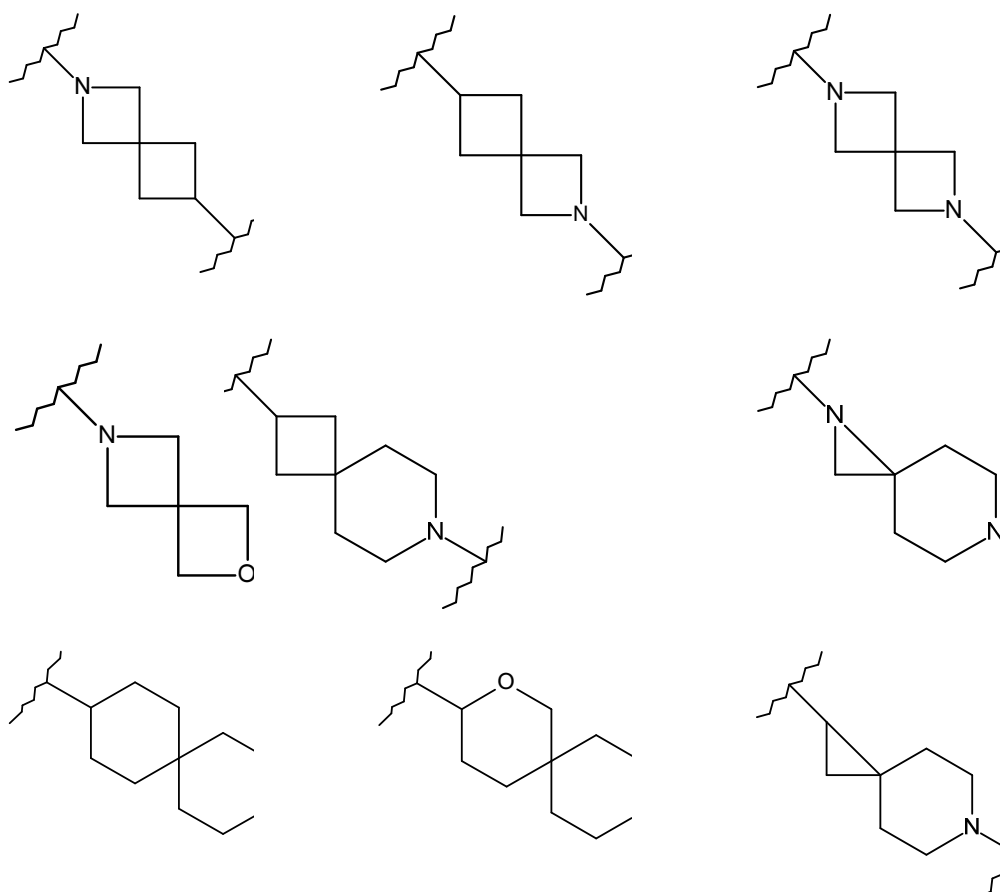


-naftileno, por ejemplo:

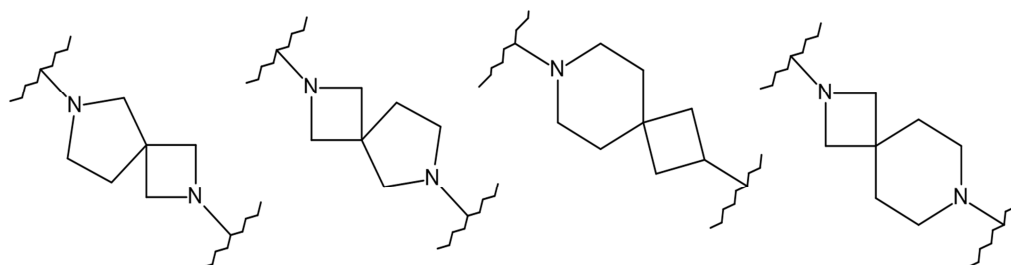


En un aspecto de la invención, X^1 , es decir, un grupo conector aromático (en una realización, un grupo conector aromático carbocíclico, tal como uno definido anteriormente) está presente.

El resto espirocíclico, es decir, el anillo que contiene X^a y X^b combinado puede estar representado de la siguiente manera:



Otros restos espirocíclicos que pueden mencionarse incluyen los siguientes:



Por tanto, puede ser preferido que:

X^a represente N o $C(R^c)$ (por ejemplo, CH);

X^b represente N, O, $C(R^c)$ (por ejemplo, CH) o $C=O$;

al menos uno de X^a y X^b represente N y el otro represente $C(R^c)$, N o (en el caso de X^b) O;

se prefiere que tanto X^a y X^b no representen $C(R^c)$;

X^c no esté presente o represente $-O-$;

X^d no esté presente;

X^e no esté presente;

X^f no esté presente;

X^g , X^h , X^i y X^j no estén presentes independientemente;

n_1 represente 0, 1 o 2;

n_2 represente 1 o 2;

n_3 represente 1 o 2;

n_4 represente 1 o 2;

L^2 puede representar hidrógeno, halo (por ejemplo, flúor), $-OR^f$, o un grupo aromático (opcionalmente sustituido con uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados de $-O$ -alquilo C_{1-6} (en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor) o $-SF_5$ o, como alternativa, con halo, por ejemplo, flúor); más específicamente, L^2 puede representar hidrógeno, halo (por ejemplo, flúor), $-OH$, fenilo (opcionalmente sustituido con $-OCF_3$, $-SF_5$ y/o como alternativa con $-OCH_3$ o flúor; en una realización adicional, otros sustituyentes que pueden mencionarse incluyen $-SCF_3$), piridilo (por ejemplo, 3-piridilo, que está preferiblemente sin sustituir o, como alternativa, 2- o 4-piridilo, que también está preferiblemente sin sustituir), triazolilo o tiazolilo;

como alternativa, otros grupos L^2 que pueden mencionarse incluyen $-OR^f$, por ejemplo, en que R^f representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, $-CH_3$) o un grupo arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} (en sí mismo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, formando de esa manera, por ejemplo, un grupo $-CF_3$) o L^2 puede representar $-C(O)-R^g$, en que R^g representa hidrógeno o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo; opcionalmente sustituido con flúor, formando de esa manera, por ejemplo, un grupo $-CF_3$) o fenilo (preferiblemente sin sustituir); por tanto, L^2 también puede representar $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)$ -fenilo, $-OCH_3$ u $-O$ -fenilo, es decir, fenoxi, en que el último grupo puede estar sustituido con un resto $-CF_3$ (o L^2 y R^d pueden estar unidos juntos para formar un

grupo cíclico). En una realización adicional, otros de los grupos L^2 que pueden mencionarse adicionalmente (por ejemplo, cuando está unido a nitrógeno, cuando X^b es N) incluyen grupos $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor (por ejemplo, formando $-S(O)_2CF_3$).

En una realización adicional, X^b también puede representar S, $S(O)$ o, en una realización preferida, $S(O)_2$.

Se prefiere además que:

q^1 represente $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ o $-$ (es decir, en el último caso, $n_1 = 0$, X^c no está presente y X^d no está presente);

q^2 represente $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$;

q^3 represente $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$;

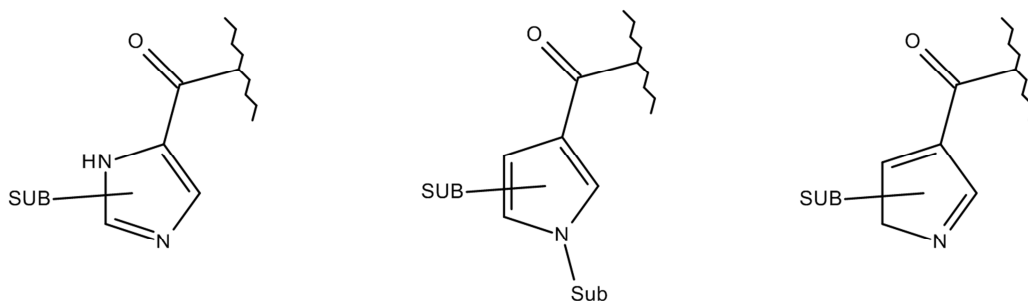
q^4 represente $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$.

Se prefiere que los compuestos de la invención comprendan:

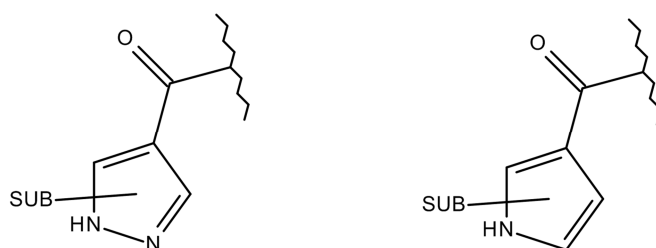
el anillo A, que es un anillo aromático que contiene al menos de uno a tres (por ejemplo, uno o dos) heteroátomos, preferiblemente contiene al menos un átomo de nitrógeno;

el anillo B es más preferiblemente también un anillo aromático (por ejemplo, un anillo aromático de 5 o especialmente de 6 miembros), preferiblemente que contiene al menos un átomo de nitrógeno.

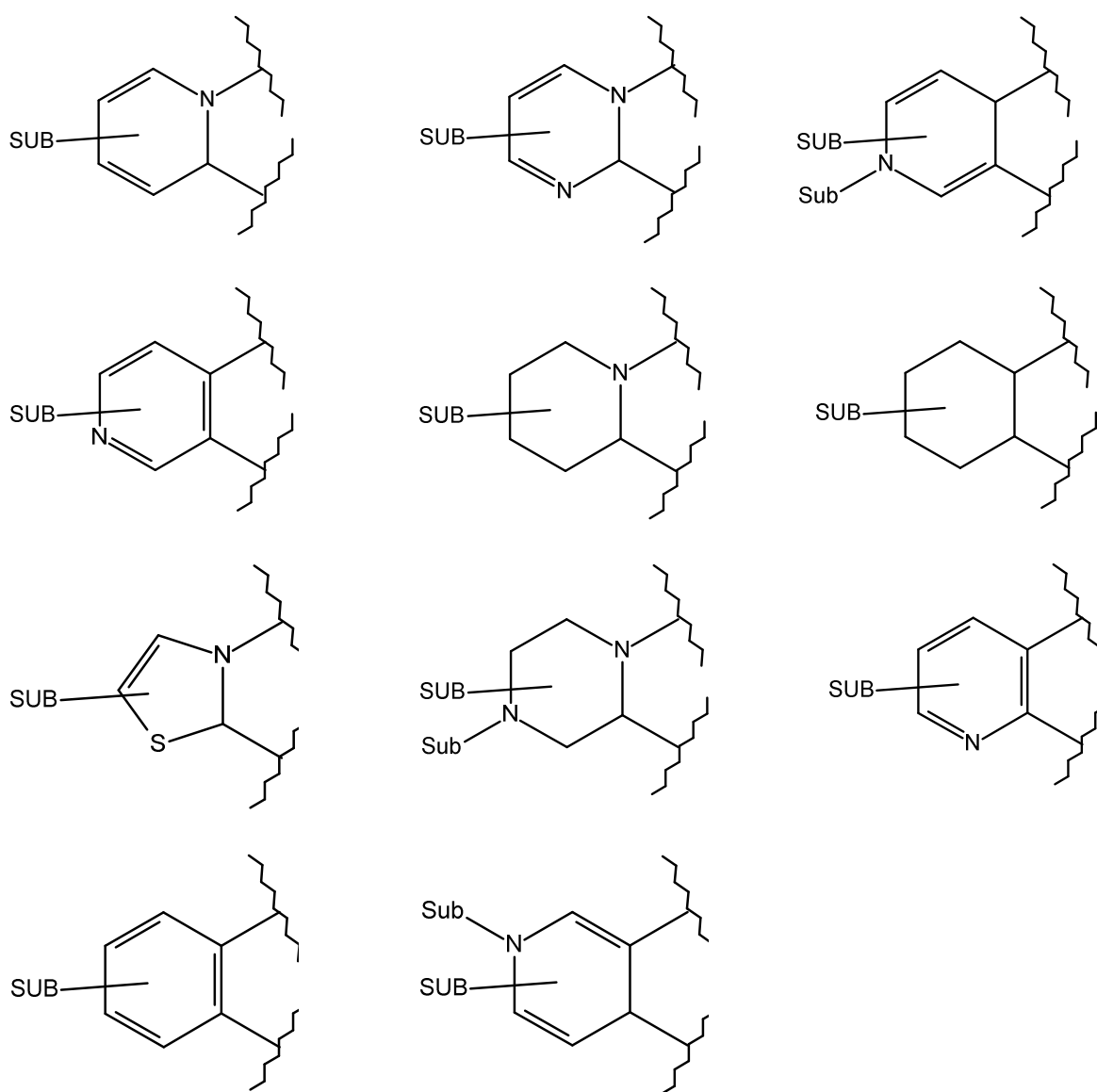
Se prefiere que el anillo A de los compuestos de la invención estén representados de la siguiente manera:



Otros restos de anillo A preferidos incluyen:

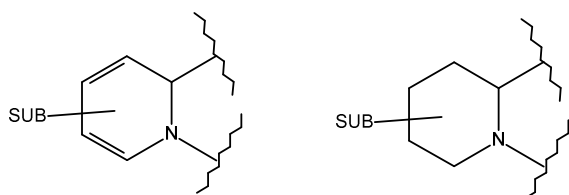


Los grupos heteroarilo monocíclicos que pueden mencionarse incluyen anillos de 5 o 6 miembros que contienen de uno a cuatro heteroátomos (preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre). Se prefiere que el anillo B de los compuestos de la invención estén representados de la siguiente manera:



donde "SUB" puede ser el sustituyente opcional pertinente (o más que el sustituyente pertinente, donde sea posible) en un átomo de carbono o, donde sea posible, en un heteroátomo, por ejemplo, en un NH, remplazando, por tanto, el H.

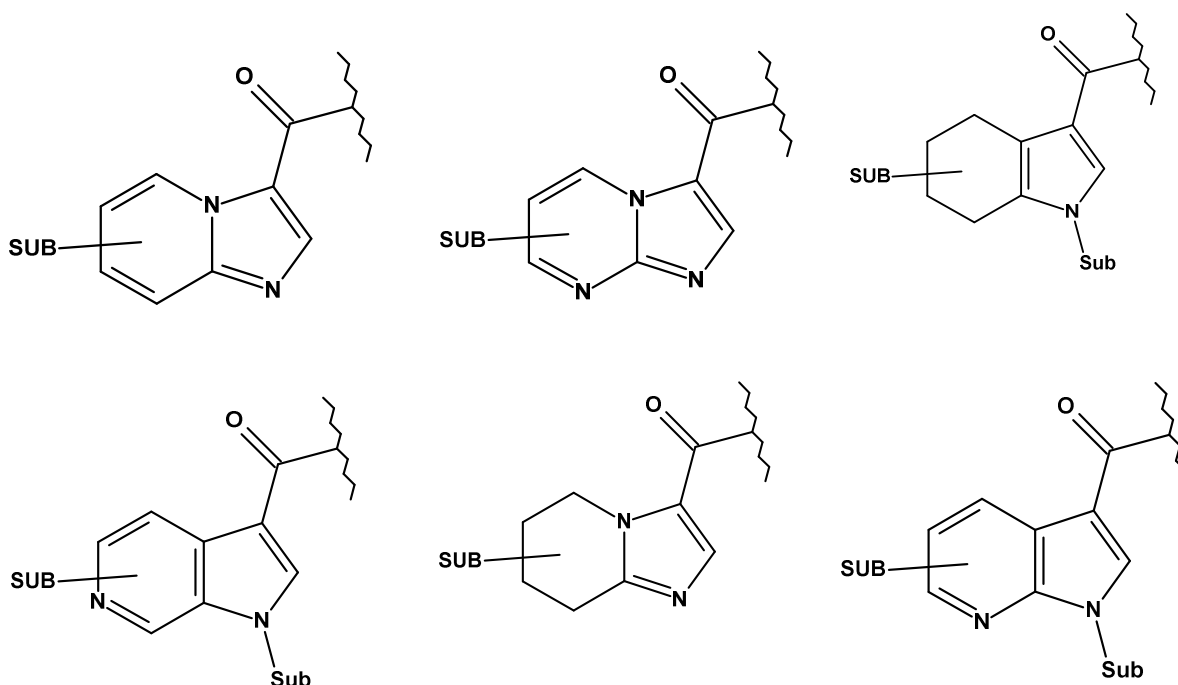
Otros restos de "anillo B" preferidos incluyen:

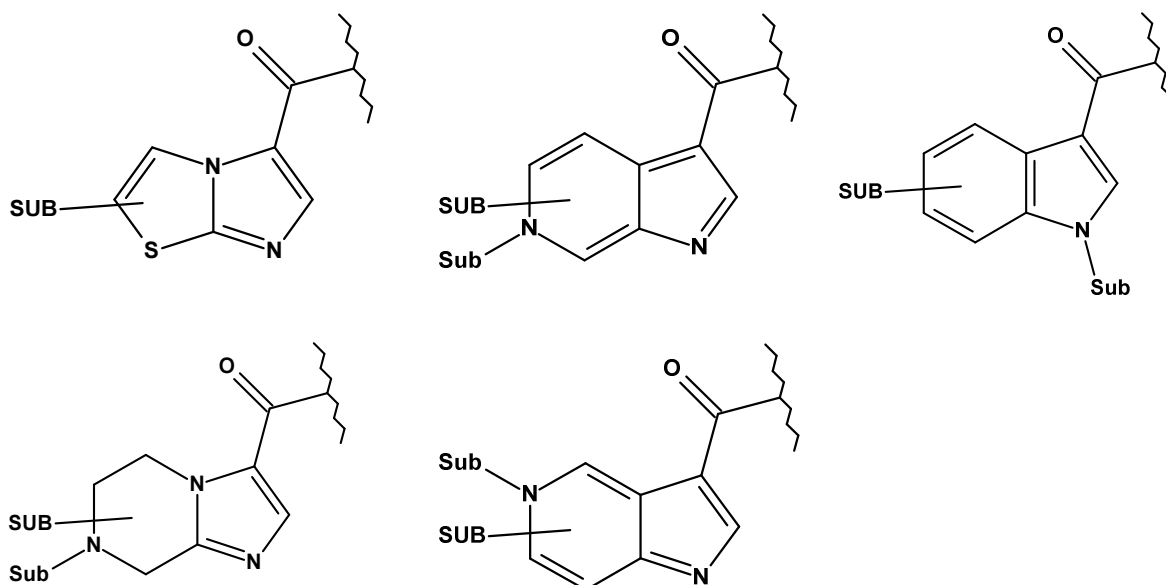


Los sustituyentes preferidos (cuando están presentes; por ejemplo, dichos sustituyentes opcionales pueden estar ausentes o puede haber uno) en el anillo B incluyen alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo) o halo (por ejemplo, bromo o, más preferiblemente, cloro). Otros sustituyentes preferidos en el anillo B incluyen $-O$ -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-O$ -alquilo C_{1-3} , tal como $-OCH_3$).

Los sustituyentes preferidos (cuando están presentes; preferiblemente, puede haber uno o dos sustituyentes) en el anillo A incluyen alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo). Cuando L^2 representa un grupo aromático (por ejemplo, fenilo o piridilo) y dichos grupos están sustituidos, los sustituyentes preferidos incluyen halo y especialmente $-O$ -alquilo C_{1-3} (por ejemplo, $-O$ -metilo), donde el último está sustituido con flúor, formando de esa manera, por ejemplo, un grupo $-OCF_3$.

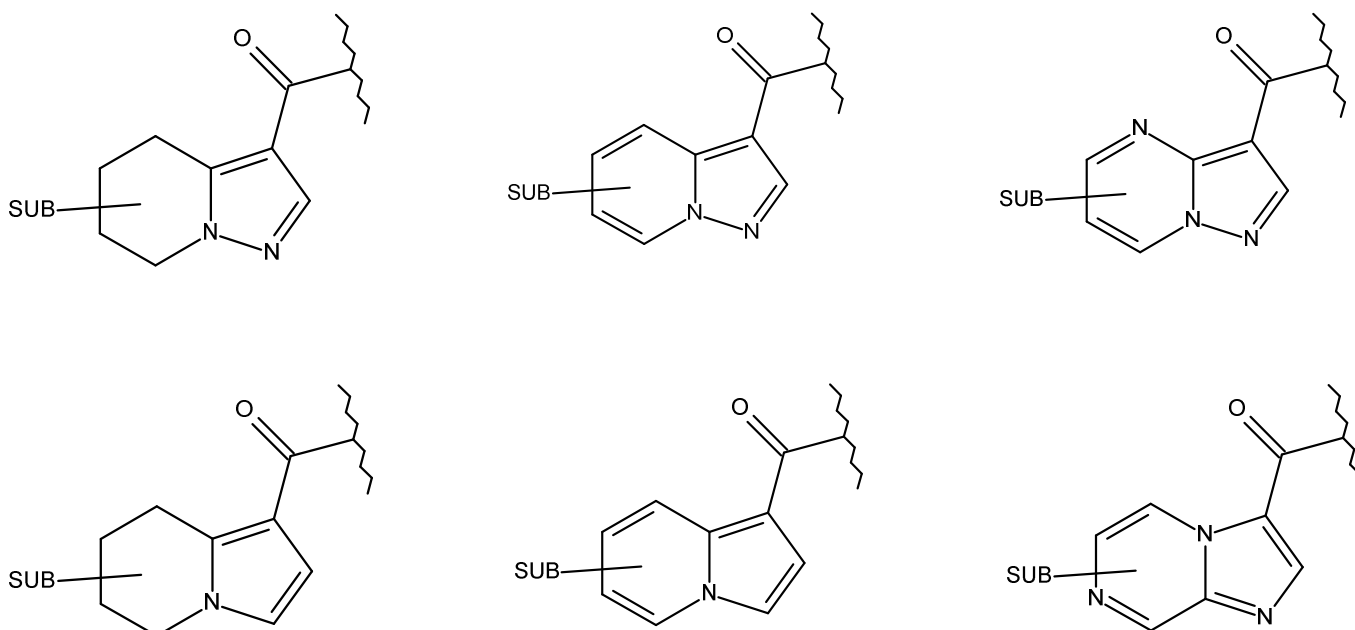
Los sistemas cíclicos combinados, es decir, el anillo A y el anillo B pueden estar representados de la siguiente manera:

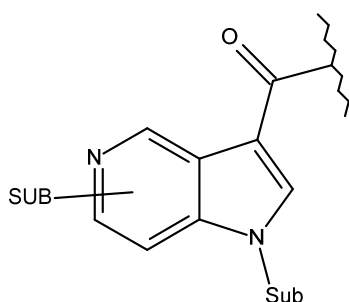




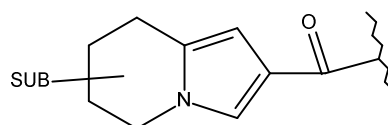
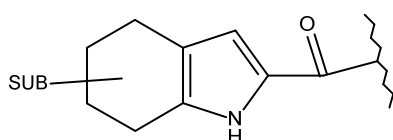
donde "SUB" representa uno o más sustituyentes posibles en el biciclo (es decir, en el anillo A y/o en el anillo B) y "Sub" representa un sustituyente opcional posible en el átomo de N del biciclo (sin sustituir en este contexto significaría "NH").

Otros sistemas combinados de anillo A y anillo B que pueden mencionarse incluyen los siguientes:

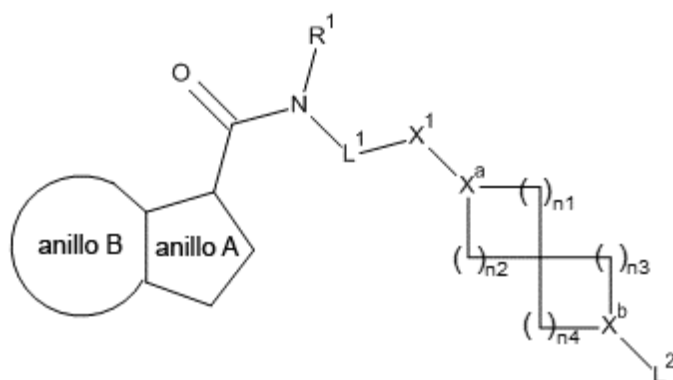




Los sistemas combinados de anillo A y anillo B que pueden mencionarse cuando el anillo A está unido al resto amido mediante el átomo "central" del anillo A de 5 miembros incluyen los siguientes:



Se prefieren los siguientes compuestos de fórmula (IA):



donde

los enteros son como se definen anteriormente en este documento, y donde, preferiblemente:

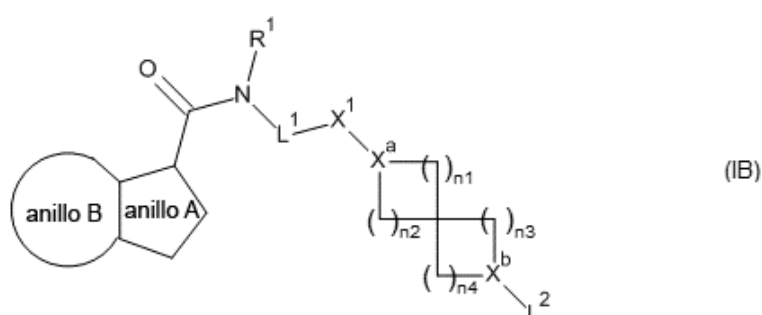
n_1 , n_2 , n_3 y n_4 representan independientemente 1;

al menos uno de X^a y X^b representa N y el otro representa CH o N.

Ciertos compuestos de la invención se mencionan (por ejemplo, anteriormente en este documento) para su uso en el tratamiento de la tuberculosis. Ciertos compuestos de este tipo mencionados en este documento pueden ser también novedosos *per se*. Y ciertos compuestos de este tipo mencionados en este documento pueden ser novedosos como medicamentos/agentes farmacéuticos (o novedosos como un componente de una composición/formulación farmacéutica). Por tanto, en aspectos adicionales de la invención, se proporcionan los siguientes compuestos *per se* o los siguientes compuestos para su uso como agentes

farmacéuticos/medicamentos (en el último caso, dichos compuestos pueden ser componentes de una composición/formulación farmacéutica):

(I) Los compuestos de fórmula (IB) representados a continuación:



donde

los enteros son como se definen anteriormente en este documento, y donde, preferiblemente:

n_1 , n_2 , n_3 y n_4 representan independientemente 1;

al menos uno de X^a y X^b representa N y el otro representa CH o N;

(II) Los compuestos de fórmula (IA) como se define anteriormente en este documento y en que:

L^1 representa $-\text{CH}_2-$;

X^1 no está presente;

al menos uno de X^a y X^b representa N y el otro representa $\text{C}(\text{R}^c)$, N o (en el caso de X^b) O;

el anillo de 3 a 6 miembros de espirociclo que contiene X^a y X^b unido a un anillo de 4 a 6 miembros;

en un aspecto L^2 representa un grupo aromático (como se define en este documento) opcionalmente sustituido como se define en este documento y/o, en otro aspecto, L^2 representa $-\text{OR}^f$ en que R^f representa un grupo arilo (como se define en este documento) opcionalmente sustituido como se define en este documento;

cuando L^2 representa un grupo aromático (opcionalmente sustituido), puede ser fenilo o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, que contiene al menos un átomo de nitrógeno, formando de esa manera un anillo piridilo, tiazolilo o triazolilo; en una realización principal, el grupo heterocíclico es un piridilo), donde los sustituyentes opcionales son como se definen en este documento;

los sustituyentes opcionales en grupo aromático L^2 se seleccionan de halo, alquilo C_{1-6} , $-\text{CF}_3$, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} y $-\text{OCF}_3$;

cuando R^f representa un grupo arilo, entonces es preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} , en sí mismo opcionalmente sustituido con flúor);

el anillo A y el anillo B juntos representan un anillo bicíclico de 8 o 9 miembros (el anillo A es un anillo de 5 miembros y el anillo B puede ser un anillo de 5 o 6 miembros, en que ambos anillos son preferiblemente aromáticos) que contiene al menos un átomo de nitrógeno (y en una realización principal, al menos un átomo de nitrógeno que es común para ambos anillos);

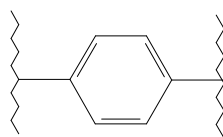
los sustituyentes opcionales en el anillo A y el anillo B son halo, alquilo C_{1-3} y -O-alquilo C_{1-3} ;

(III) Los compuestos de fórmula (IA) como se define anteriormente en este documento y en que:

L^1 representa $-CH_2-$;

X^1 representa un grupo conector aromático carbocíclico;

cuando X^1 representa un grupo conector carbocíclico representa fenileno (por ejemplo, un 1,4-fenileno), por ejemplo:



al menos uno de X^a y X^b representa N y el otro representa $C(R^c)$, N o (en el caso de X^b) O;

el anillo de 3 a 6 miembros de espirociclo que contiene X^a y X^b unido a un anillo de 4 a 6 miembros;

en un aspecto L^2 representa un grupo aromático (como se define en este documento) opcionalmente sustituido como se define en este documento y/o, en otro aspecto, L^2 representa $-OR^f$ en que R^f representa un grupo arilo (como se define en este documento) opcionalmente sustituido como se define en este documento;

cuando L^2 representa un grupo aromático (opcionalmente sustituido), puede ser fenilo o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, que contiene al menos un átomo de nitrógeno, formando de esa manera un anillo piridilo, tiazolilo o triazolilo; en una realización principal, el grupo heterocíclico es un piridilo), donde los sustituyentes opcionales son como se definen en este documento;

los sustituyentes opcionales en grupo aromático L^2 se seleccionan de halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-6} y $-OCF_3$;

cuando R^f representa un grupo arilo, entonces es preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} , en sí mismo opcionalmente sustituido con flúor);

el anillo A y el anillo B juntos representan un anillo bicíclico de 8 o 9 miembros (el anillo A es un anillo de 5 miembros y el anillo B puede ser un anillo de 5 o 6 miembros, en que ambos anillos son preferiblemente aromáticos) que contiene al menos un átomo de nitrógeno (y en una realización principal, al menos un átomo de nitrógeno que es común para ambos anillos);

los sustituyentes opcionales en el anillo A y el anillo B son halo, alquilo C_{1-3} y -O-alquilo C_{1-3} ;

(IV) Compuestos como se define anteriormente en este documento (por ejemplo, en (I), (II) o (III) anteriores) y además en que:

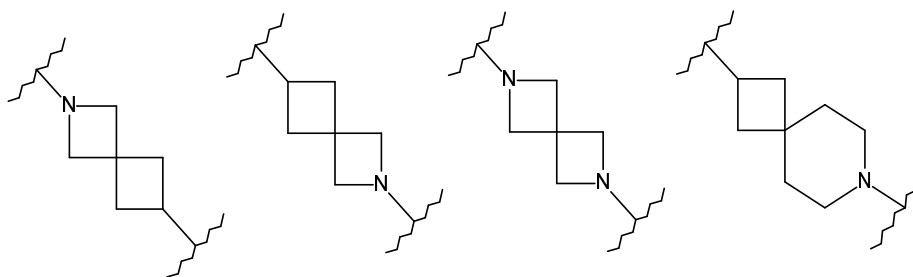
q^1 representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2-$ o $-\text{---}$ (es decir, en el último caso, $n_1 = 0$, X^c no está presente y X^d no está presente);

q^2 representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

q^3 representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

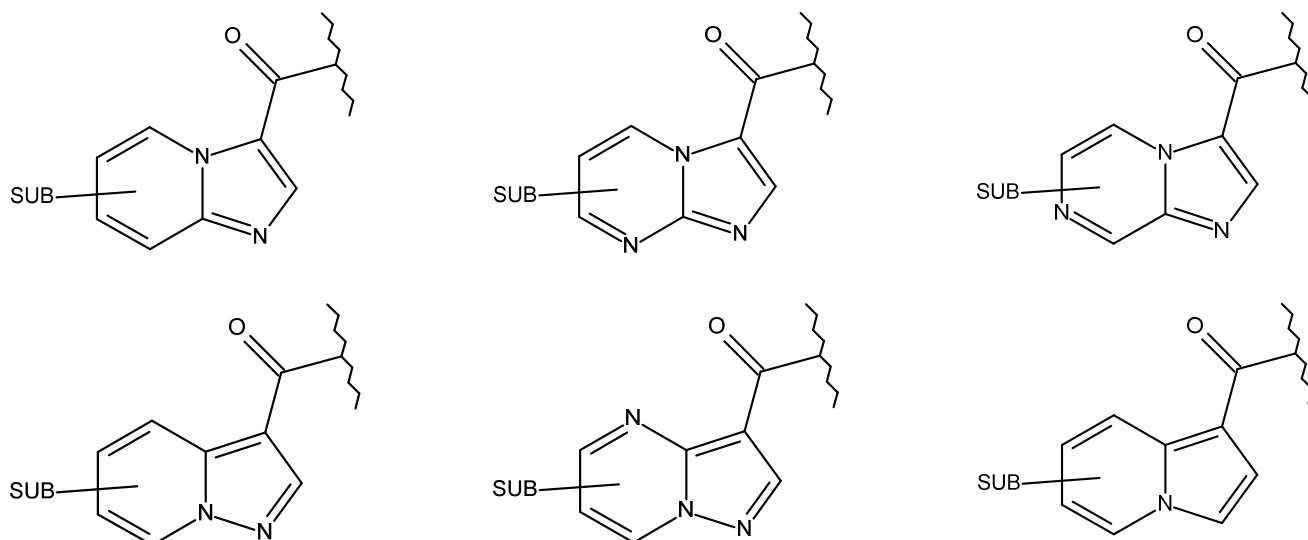
q^4 representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

(V) Compuestos como se define anteriormente en este documento (por ejemplo, en (I), (II), (III) o (IV) anteriores) y además en que los anillos que contienen X^a y X^b están representados como se define en este documento o más particularmente de la siguiente manera:



(o una cualquiera de las representaciones mencionadas anteriormente); y/o

(VI) Compuestos como se define anteriormente en este documento (por ejemplo, en (I), (II), (III), (IV) o (V) anteriores) y además en que los biciclos de anillo A y anillo B están representados como se define en este documento o más particularmente de la siguiente manera:



(o una cualquiera de las representaciones mencionadas anteriormente).

FARMACOLOGÍA

Los compuestos de acuerdo con la invención sorprendentemente han demostrado ser adecuados para el tratamiento de una infección bacteriana, incluyendo una infección micobacteriana, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis* (incluyendo la forma latente y resistente a fármacos de la misma). La presente invención, por tanto, se refiere también a compuestos de la invención como se define anteriormente en este documento, para su uso como una medicina, en particular para su uso como una medicina para el tratamiento de una infección bacteriana, incluyendo una infección micobacteriana.

Dichos compuestos de la invención pueden actuar interfiriendo con la ATP sintasa en *M. tuberculosis*, siendo la inhibición de la actividad del citocromo bc_1 el modo principal de acción. El citocromo bc_1 es un componente esencial de la cadena de transporte de electrones necesaria para la síntesis de ATP.

Además, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas del mismo como se describe posteriormente en este documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, incluyendo una infección micobacteriana.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un método para

tratar a un paciente que padece o corre el riesgo de padecer una infección bacteriana, incluida una infección micobacteriana, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Los compuestos de la presente invención también presentan actividad contra cepas bacterianas resistentes.

Siempre que se indique anteriormente o más adelante en este documento que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana, esto significa que los compuestos pueden tratar una infección provocada por una o más cepas bacterianas.

La invención también se refiere a una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse en varias formas farmacéuticas a efectos de su administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho vehículo una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas adopten una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma de dosificación oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo

normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen las preparaciones sólidas, que tienen la finalidad de convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones líquidas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de un 0.05 a un 99% en peso, más preferiblemente de un 0.1 a un 70% en peso, incluso más preferiblemente de un 0.1 a un 50% en peso del principio o los principios activos, y de un 1 a un 99.95% en peso, más preferiblemente de un 30 a un 99.9% en peso, incluso más preferiblemente de un 50 a un 99.9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica puede contener además otros ingredientes diversos conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizante, agente tamponante, agente emulsionante, agente regulador de la viscosidad, tensioactivo, conservante, saborizante o colorante.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en este documento, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, sobrecitos de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.

La dosis diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará, obviamente, dependiendo del compuesto empleado, el modo de administración, el

tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana indicada. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios cuando el compuesto de acuerdo con la invención se administre con una dosis diaria que no exceda 1 gramo, por ejemplo, en el intervalo de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

Dado que los compuestos de fórmula (Ia) o fórmula (Ib) son activos contra infecciones bacterianas, los presentes compuestos se pueden combinar con otros agentes antibacterianos para combatir de forma eficaz las infecciones bacterianas.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes.

La presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes, para su uso como medicamento.

La presente invención también se refiere al uso de una combinación o composición farmacéutica, como se acaba de definir, para el tratamiento de una infección bacteriana.

La presente invención también comprende una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes.

Un experto en la materia podrá determinar la relación ponderal entre (a) el compuesto de acuerdo con la invención y (b) el o los otros agentes antibacterianos cuando se administren como una combinación. Dicha relación, la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes antibacterianos utilizados, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el género, la dieta, el momento de la administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la materia. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la

evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. La relación ponderal particular del presente compuesto de la invención y otro agente antibacteriano puede variar de 1/10 a 10/1, más particularmente, de 1/5 a 5/1, aún más particularmente de 1/3 a 3/1.

Los compuestos de acuerdo con la invención y el o los otros agentes antibacterianos se pueden combinar en un único preparado o se pueden formular en preparados independientes de tal forma que se puedan administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente. Por tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes en forma de un preparado combinado para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

Los otros agentes antibacterianos que pueden combinarse con los compuestos de la invención son, por ejemplo, agentes antibacterianos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes antibacterianos conocidos por interferir con la cadena respiratoria de *Mycobacterium tuberculosis*, incluyendo, por ejemplo, inhibidores directos de la ATP sintasa (por ejemplo, bedaquilina, fumarato de bedaquilina o cualquier otro compuesto que pueda haberse divulgado en la técnica anterior, por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO2004/011436), inhibidores de *ndh2* (por ejemplo, clofazimina) e inhibidores del citocromo *bd*. Los agentes micobacterianos adicionales que pueden combinarse con los compuestos de la invención son, por ejemplo, rifampicina (= rifampina); isoniacida; pirazinamida; amikacina; etionamida; etambutol; estreptomina; ácido para-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; delamanid; quinolonas/fluoroquinolonas tales como, por ejemplo, moxifloxacina, gatifloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrólidos tales como, por ejemplo, claritromicina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina; así como otros, que están actualmente en desarrollo (pero puede que aún no estén en el mercado; véase, por ejemplo, <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>).

PREPARACIÓN GENERAL

Los compuestos de acuerdo con la invención generalmente pueden

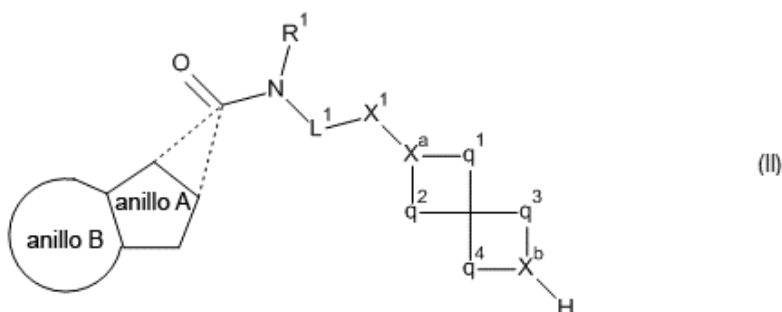
prepararse por una sucesión de etapas, cada una de las cuales puede ser conocida para los expertos en la materia o se describe en este documento.

PARTE EXPERIMENTAL

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con las técnicas empleadas en los ejemplos posteriormente en este documento (y aquellos métodos conocidos por los expertos en la materia), por ejemplo, usando las siguientes técnicas.

Los compuestos de fórmula (I) o (IA) en que X^b representa N pueden prepararse por:

(i) reacción de un compuesto de fórmula (II),

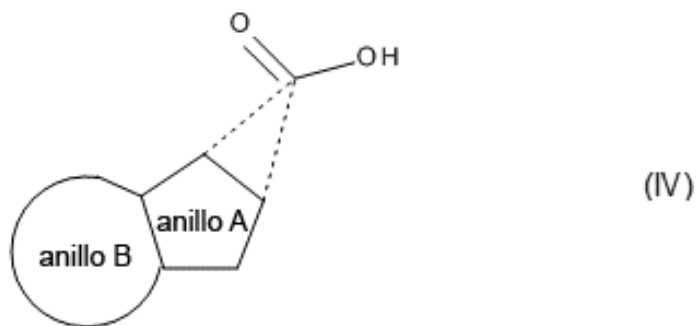


en que los enteros se definen anteriormente en este documento, con un compuesto de fórmula (III),



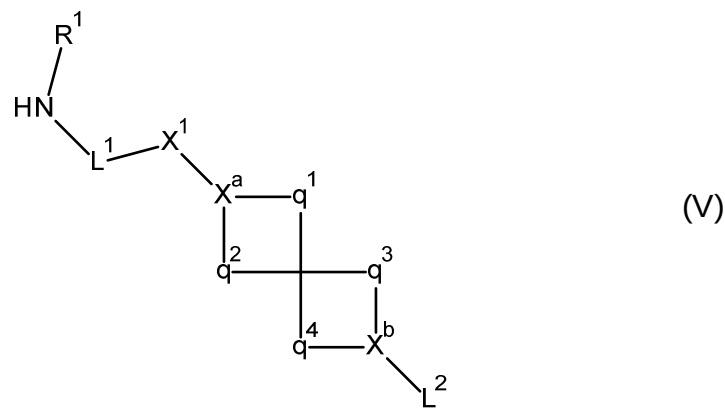
donde L^2 es como se define anteriormente en este documento (por ejemplo, cuando L^2 no es hidrógeno, halo o está unido a O o S), y LG^1 es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, yodo o un grupo sulfonato, cuya reacción puede requerir condiciones específicas (por ejemplo, condiciones de reacción de sustitución aromática nucleófila, tal como se describe en este documento);

(ii) reacción de un compuesto de fórmula (IV),



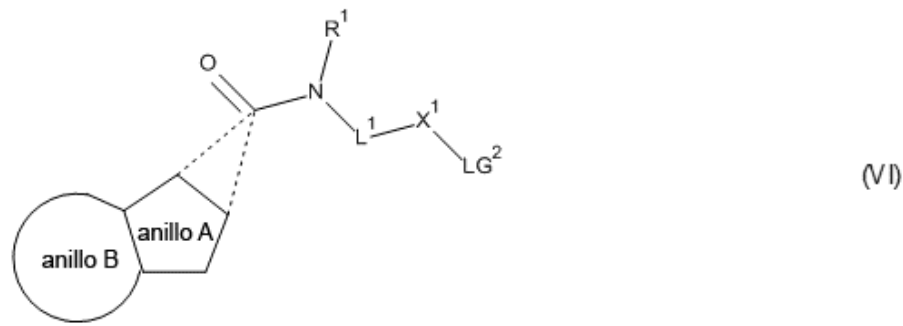
donde los enteros son como se definen anteriormente en este documento, o un derivado adecuado de los mismos, tal como un derivado de éster del ácido

carboxílico, con un compuesto de fórmula (V)

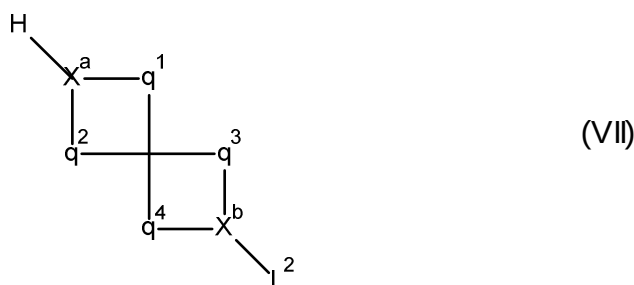


donde los enteros son como se definen anteriormente en este documento, en condiciones de reacción de acoplamiento de amida, por ejemplo, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (o clorhidrato de la misma) o carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, hidróxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio y/o diisopropilamida de litio (o variantes de la misma) y un disolvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina). Como alternativa, el grupo ácido carboxílico del compuesto de fórmula (IV) primero puede convertirse en condiciones convencionales en el cloruro de acilo correspondiente (por ejemplo, en presencia de $POCl_3$, PCl_5 , $SOCl_2$ o cloruro de oxalilo), dicho cloruro de acilo después se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V), por ejemplo, en condiciones similares a las mencionadas anteriormente;

(iii) acoplamiento de un compuesto de fórmula (VI),

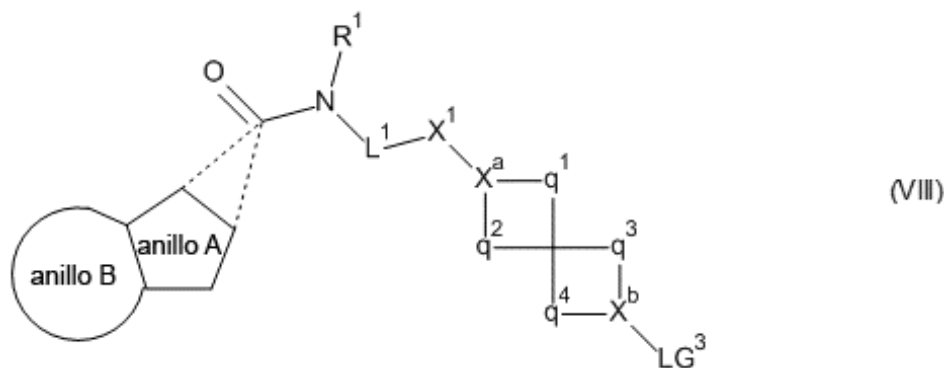


donde los enteros son como se definen anteriormente en este documento, y LG^2 representa un grupos saliente adecuado, tal como yodo, bromo, cloro o un grupo sulfonato (por ejemplo, un tipo de grupo que puede utilizarse para un acoplamiento), con un compuesto de fórmula (VI),



donde los enteros son como se definen anteriormente en este documento, en condiciones convencionales, por ejemplo, opcionalmente en presencia de un catalizador metálico apropiado (o una sal o complejo del mismo) tal como Pd(dba)₂, Pd(OAc)₂, Cu, Cu(OAc)₂, CuI, NiCl₂ o similares, con un aditivo opcional tal como Ph₃P, X-phos o similares, en presencia de una base apropiada (por ejemplo, t-BuONa o similares) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano o similares) en condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia;

(iv) acoplamiento de un compuesto de fórmula (VIII),



donde los enteros son como se definen anteriormente en este documento, y LG³ representa un grupo saliente adecuado como se describe anteriormente en este documento con respecto a LG² (y puede representar particularmente cloro, bromo o yodo), con un compuesto de fórmula (IX),



donde L² es como se define anteriormente en este documento (por ejemplo, cuando L² no es hidrógeno, halo o está unido a O o S), y LG⁴ es un grupo adecuado tal como -B(OH)₂, -B(OR^{wx})₂ o

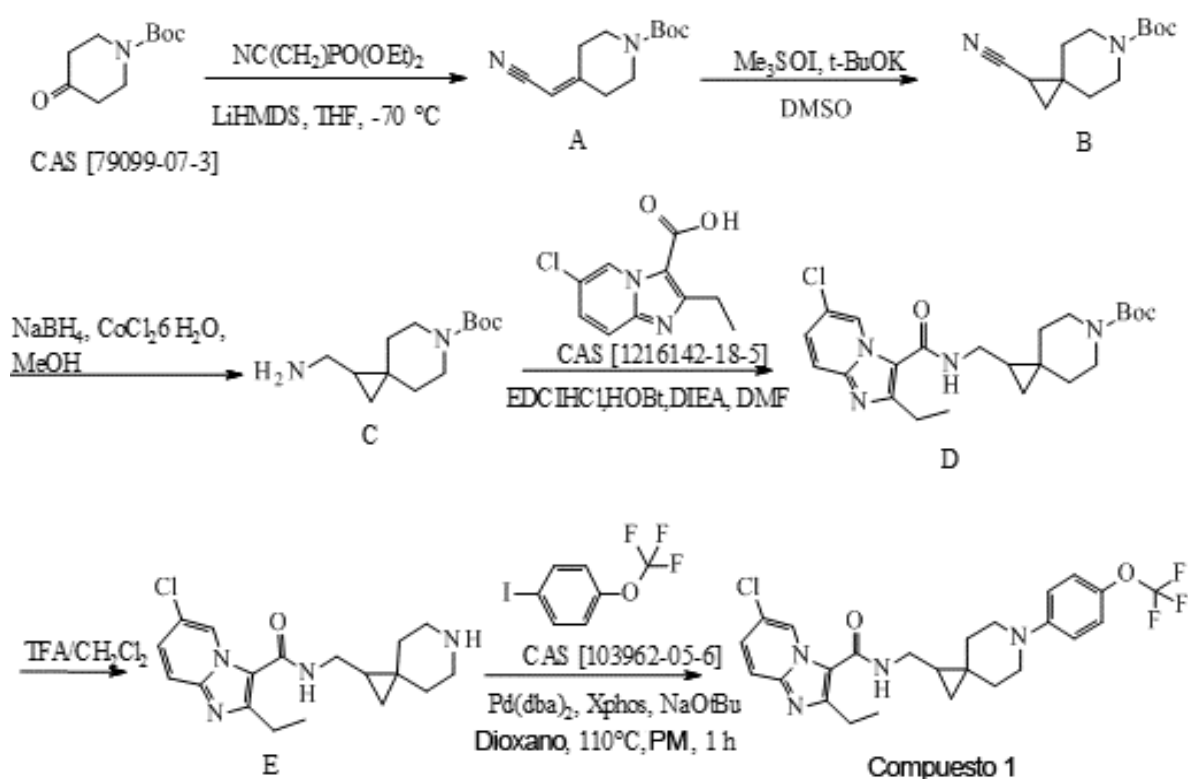
-SN(R^{wx})₃, en que cada R^{wx} representa independientemente a un grupo alquilo C₁₋₆ o, en el caso de -B(OR^{wx})₂, los grupos R^{wx} respectivos pueden estar unidos juntos para formar un grupo cíclico de 4 a 6 miembros, formando de ese modo, por ejemplo, un grupo éster boronato de pinacolato (o LG⁴ puede representar yodo, bromo o cloro, con la condición de que LG³ y LG⁴ sean mutuamente compatibles), y donde la reacción puede realizarse en presencia de un sistema catalizador adecuado, por ejemplo, un metal (o una sal o complejo del mismo) tal

como Pd, CuI, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄, Pd₂(dba)₃ y/o NiCl₂ (o similares) y un ligando tal como PdCl₂(dppf).DCM, t-Bu₃P, (C₆H₁₁)₃P, Ph₃P o similares, en un disolvente adecuado y en condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia.

Es evidente que en las reacciones anteriores y en las que se indican más adelante, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si es necesario, se pueden purificar adicionalmente de acuerdo con las metodologías generalmente conocidas en la técnica tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es evidente además que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica se pueden aislar de su mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografía quiral. También se pueden obtener los diastereoisómeros individuales o enantiómeros individuales mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SCF).

Los materiales de partida y los intermedios son compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

Síntesis del compuesto 1



Preparación del intermedio A

Se añadió LiHMDS (50 ml, 1 M en THF) a una mezcla de N-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (CAS [79099-07-3], 8.86 g, 50.0 mmol) en THF (180 ml) a -70°C bajo un flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió fosfonato de dietil cianometilo (9 g, 45.2 mmol) a la mezcla a -70°C. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó con solución de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar A, 10.0 g, 90.0%.

Preparación del intermedio B

Se añadió lentamente Me₃SOI (10.9 g, 49.5 mmol) a una solución de t-BuOK (5.55 g, 49.5 mmol) en DMSO (60 ml). La mezcla se agitó durante 1.5 horas. Se añadió una solución de A (10.0 g, 45.0 mmol) en DMSO (80 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó 24 horas a 45°C. Se añadió solución saturada de NH₄Cl a la mezcla y se agitó durante 0.5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para dar B, 10.0 g, 93%.

Preparación del intermedio C

A una solución de B (460 mg, 1.95 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió CoCl₂•6 H₂O (463 mg, 1.95 mmol). La mezcla se agitó a -10°C durante 10 min. Se añadió NaBH₄ (368 mg, 9.74 mmol) por encima de la mezcla en porciones. Después, la mezcla se agitó durante 1 h más. Se añadió solución acuosa de HCl 1 M y el sólido se disolvió. La fase acuosa se basificó con NH₃•H₂O acuoso hasta pH = 9 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con una solución de ácido oxálico en acetato de etilo y se filtró para producir un sólido blanco. El sólido se basificó con solución acuosa 1 N de NaOH y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar C, 120 mg, 26%.

Preparación del intermedio D

Se añadieron HOBt (55.1 mg, 0.408 mmol), ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 91.7 mg, 0.408 mmol), DIEA (105 mg, 0.816 mmol) y EDCI•HCl (117 mg, 0.612 mmol) a una solución agitada de C (100 mg, 0.416 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 60°C durante 16

horas. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar D, 100 mg, 51%.

Preparación del intermedio E

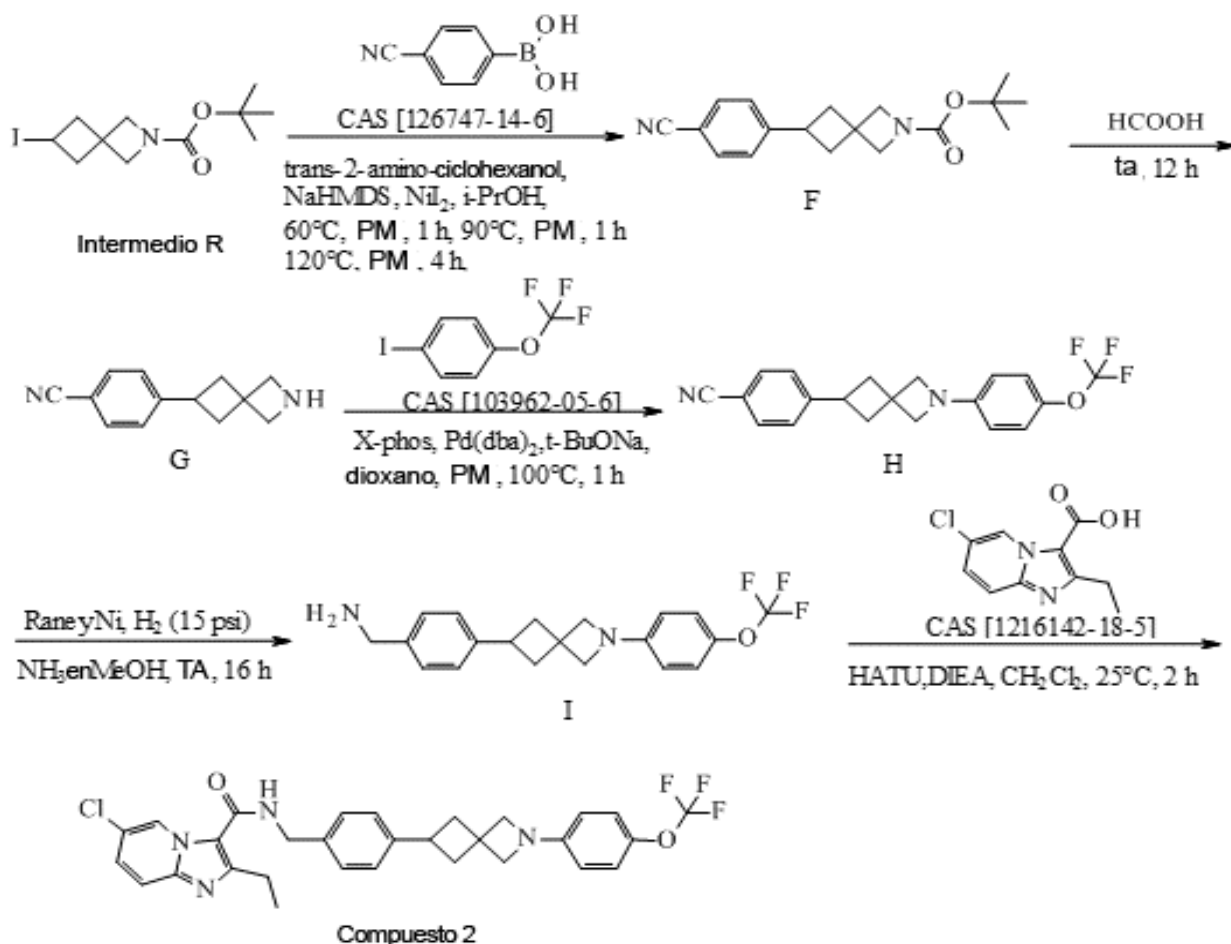
Se añadió TFA (5 ml) a una mezcla de D (90 mg, 0.201 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y la mezcla se ajustó hasta pH = 7 con solución de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo de 0 a 1). Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron para dar E, 70 mg, 90%.

Preparación del compuesto 1

Una solución de E (20 mg, 0.058 mmol), 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS [103962-05-6], 16.7 mg, 0.058 mmol), Pd(dba)₂ (3.34 mg, 0.006 mmol), Xphos (4.57 mg, 0.009 mmol) y t-BuONa (22.3 mg, 0.232 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se irradió bajo microondas a 110°C durante 1 hora en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini (eluyente: agua con NH₃/acetonitrilo de 30/70 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 1, 19.3 mg, 64%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.47 (s, 1 H) 7.54(d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=9.41, 1.83 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 6.91 (d, J=9.05 Hz, 2 H) 5.87 (s a, 1 H) 3.51 - 3.60 (m, 2 H) 3.30 - 3.42 (m, 2 H) 3.08 -3.17 (m, 2 H) 3.02 (c, J=7.58 Hz, 2 H) 1.86 - 1.94 (m, 1 H) 1.73 - 1.82 (m, 1H) 1.64 - 1.69 (m, 1 H) 1.43 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 1.36 (d, J=13.45 Hz, 1 H) 1.01 - 1.10 (m, 1 H) 0.70 (dd, J=8.44, 4.77 Hz, 1 H) 0.38(t, J=4.89 Hz, 1 H)

Síntesis del compuesto 2



Preparación del intermedio F

Una mezcla de intermedio R (364 mg, 2.47 mmol), trans-2-amino-ciclohexanol (28.5 mg, 0.248 mmol) y níquel-yodo (38.7 mg, 0.124 mmol) en *i*-PrOH (4 ml) se agitó a 25°C durante 30 minutos bajo un flujo de nitrógeno. Se le añadió NaHMDS (2.48 ml, 1 M en THF) y la mezcla se agitó durante 10 minutos bajo un flujo de nitrógeno. Se añadió una solución de ácido 4-cianofenilborónico (CAS [126747-14-6], 400 mg, 1.24 mmol) en *i*-PrOH (4 ml) y la mezcla se agitó a 60°C bajo microondas durante 1 hora, a 90°C durante 1 hora y a 120°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 5/1) para dar el intermedio F (300 mg, rendimiento: 37%).

Preparación del intermedio G

Una mezcla de intermedio F (300 mg, 1.01 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se

agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró y se añadió CH_2Cl_2 (30 ml) a la mezcla. La mezcla se lavó con solución de Na_2CO_3 (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el intermedio G (150 mg, rendimiento: 64%).

Preparación del intermedio H

Una solución del intermedio G (100 mg, 0.504 mmol), 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS [103962-05-6], 145 mg, 0.504 mmol), X-Phos (28.8 mg, 0.06 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (17.4 mg, 0.03 mmol) y t-BuONa (194 mg, 2.02 mmol) en dioxano (4 ml) se irradió bajo microondas a 100°C durante 1 hora en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo de 0 a 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el intermedio H (100 mg, rendimiento: 55%).

Preparación del intermedio I

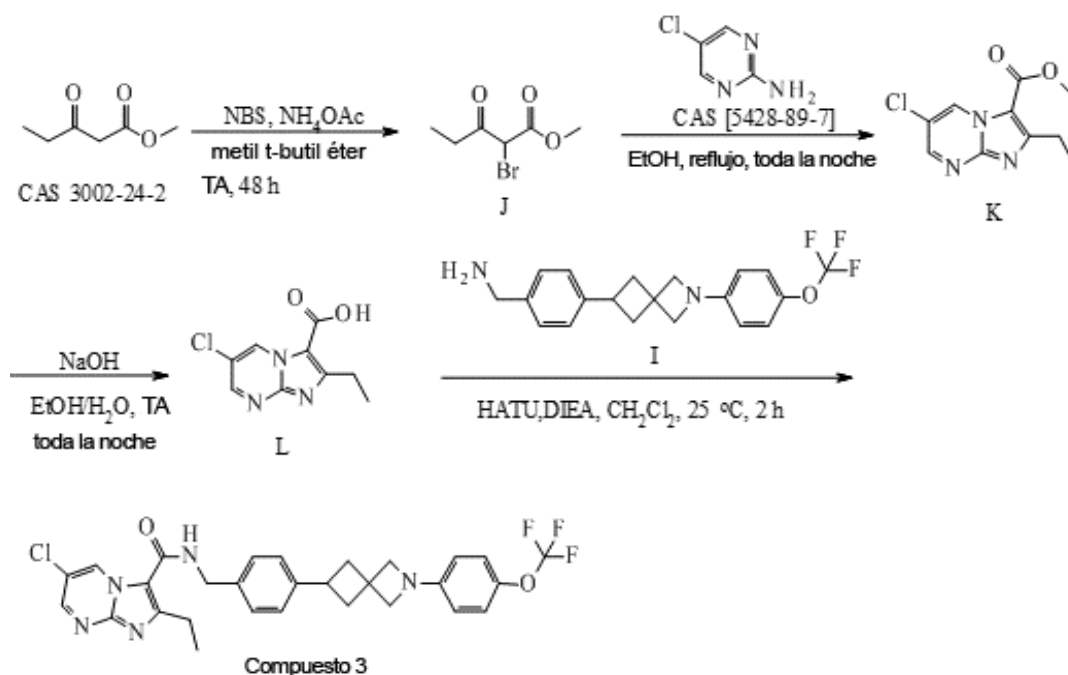
Una mezcla del intermedio H (70.0 mg, 0.195 mmol) en $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (7 M en metanol, 20 ml) se hidrogenó (103.42 kPa (15 psi)) con níquel Raney (7 mg) como catalizador a 25°C durante 16 horas. Después de la captación del H_2 , el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el intermedio I (50.0 mg, rendimiento: 71%).

Preparación del compuesto 2

Una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 22.5 mg, 0.100 mmol), HATU (49.4 mg, 0.130 mmol), DIEA (33.6 mg, 0.260 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se añadió el intermedio I (40.0 mg, 0.110 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini (eluyente: 0.05% de amoníaco en agua/metanol de 20/80 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 2 (9.80 mg, rendimiento: 17%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = ppm 9.54 (s, 1 H) 7.55 (d, $J=9.26$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 3 H) 7.22 (d, $J=7.94$ Hz, 2 H) 7.00 - 7.10 (m, 2 H) 6.40 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 6.11 (s, 1 H) 4.68 (d, $J=5.73$ Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.80 (s, 2 H) 3.48 (c, $J=8.93$ Hz, 1 H) 2.98 (c, $J=7.50$ Hz, 2 H) 2.59 - 2.71 (m, 2 H) 2.35 (td, $J=9.70, 2.65$ Hz, 2 H) 1.36 - 1.47 (m, 3 H)

Síntesis del compuesto 3



Preparación del intermediario J

Se añadieron NBS (45.1 g, 254 mmol) y NH_4OAc (5.33 g, 69.2 mmol) a una solución de 3-oxovalerato de metilo (CAS[30414-53-0], 30 g, 231 mmol) en éter metil t-butílico (600 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se filtró y se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 20/1) para dar el intermediario J (20.0 g, rendimiento: 35%).

Preparación del intermediario K

Una solución de 5-cloro-2-piridinamina (CAS [5428-89-7], 12.0 g, 93.0 mmol) y el intermediario J (25.0 g, 112 mmol) en etanol (60 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3/1) para dar el intermediario K (700 mg, rendimiento: 3%).

Preparación del intermediario L

Una mezcla del intermediario K (700 mg, 2.10 mmol) e hidróxido de sodio (252 mg, 6.30 mmol) en etanol (2 ml) y H_2O (2 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se le añadió agua (20 ml) y la solución se acidificó con

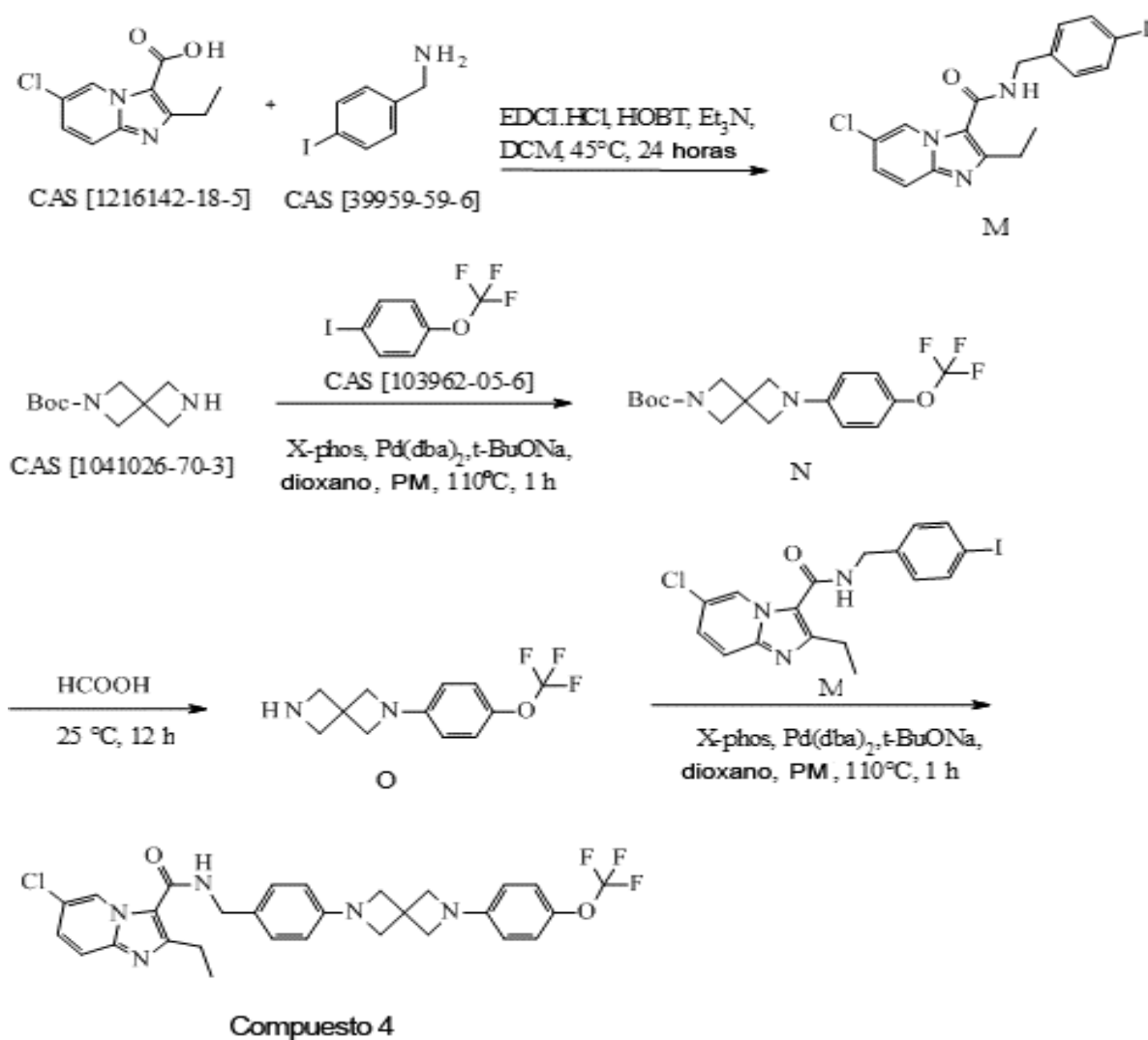
clorhidrato acuoso 2 M a pH ~3. La solución se liofilizó para dar el intermedio L en bruto (2 g).

Preparación del compuesto 3

Por consiguiente, el compuesto 3 se preparó de la misma manera que el compuesto 2 partiendo del intermedio L y el intermedio I, produciendo 9.60 mg, rendimiento: 8%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.84 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 8.57 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 2 H) 7.22 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H) 7.06 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H) 6.37 - 6.43 (m, 2 H) 6.14 - 6.20 (m, 1 H) 4.68 (d, $J=5.77$ Hz, 2 H) 4.01 (s, 2H) 3.80 (s, 2 H) 3.48 (c, $J=8.85$ Hz, 1 H) 3.02 (c, $J=7.53$ Hz, 2 H) 2.61 - 2.70(m, 2 H) 2.31 - 2.40 (m, 2 H) 1.45 (t, $J=7.53$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 4



Preparación del intermedio M

Una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [12161242-18-5], 1 g, 4.45 mmol), 4-yodobencenometanamina (CAS [39959-59-6], 1.09 g, 4.67 mmol), EDCI•HCl (1.28 g, 6.68 mmol), HOBT (0.601 g, 4.45 mmol) y trietilamina (1.24 ml, 9 mmol) en diclorometano (8 ml) se agitó y se calentó a 45°C durante 24 horas. La solución se enfrió hasta 15°C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y acetonitrilo y el sólido se secó (vacío, 45°C, 1 hora) para dar el intermedio M, 1.2 g, 55%.

Preparación del intermedio N

Una solución de 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS [1041026-70-3], 500 mg, 2.52 mmol), 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS [103962-05-6], 726 mg, 2.52 mmol), X-phos (240 mg, 0.504 mmol), Pd(dba)₂ (145 mg, 0.252 mmol) y t-BuONa (969 mg, 10.1 mmol) en dioxano (8 ml) se irradió bajo microondas a 110°C durante 1 hora en atmósfera de N₂. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano de 0 a 1/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar N, 500 mg, 50%.

Preparación del intermedio O

Una mezcla de N (100 mg, 0.279 mmol) en HCOOH (5 ml) se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

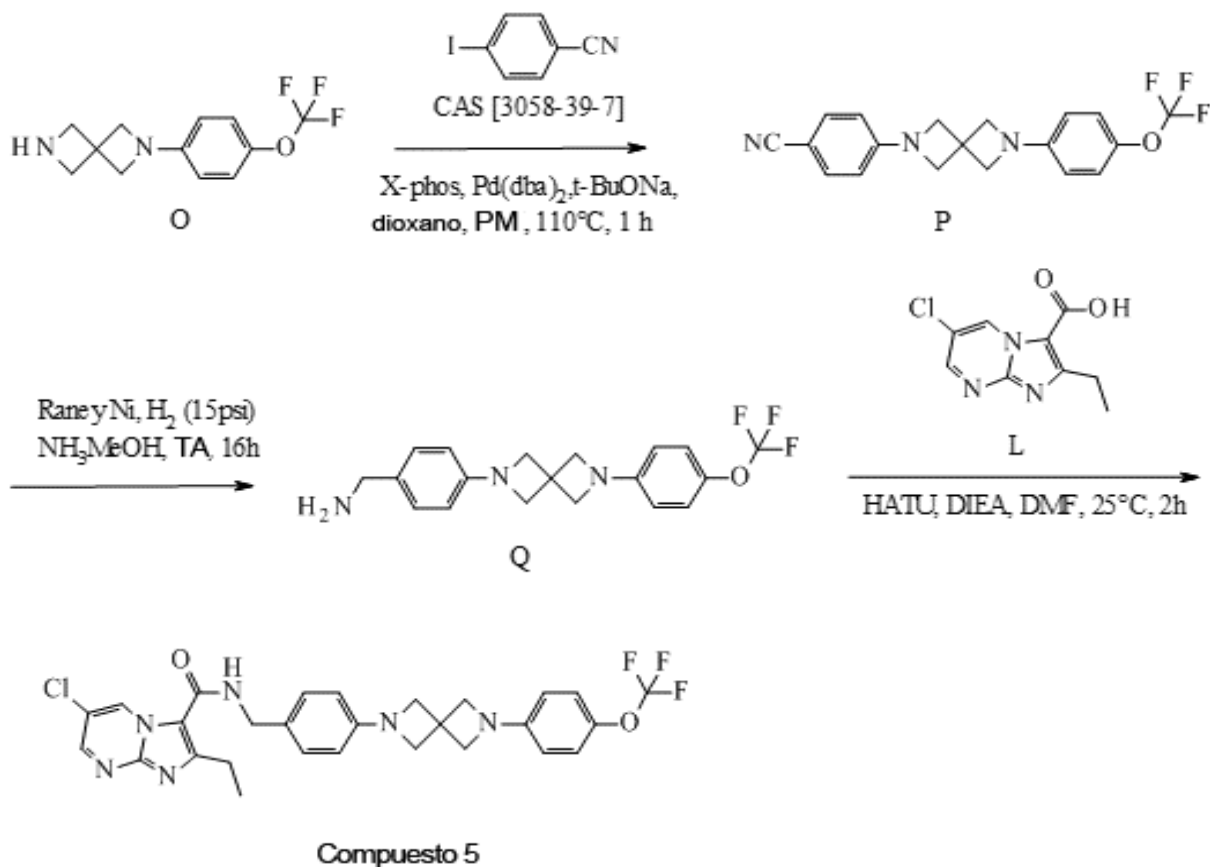
Preparación del compuesto 4

Una solución del intermedio O (72 mg, 0.279 mmol), el intermedio M (123 mg, 0.279 mmol), X-Phos (26.6 mg, 0.056 mmol), Pd(dba)₂ (16.0 mg, 0.028 mmol) y t-BuONa (107 mg, 1.12 mmol) en dioxano (8 ml) se irradió bajo microondas a 110°C durante 1 hora en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini (eluyente: amoníaco en agua/acetonitrilo de 50/50 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 4, 35.8 mg, 22%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 9.53 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=9.54, 2.01 Hz, 1 H) 7.24 (s, 2 H) 7.08 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 6.49 (d,

$J=8.53$ Hz, 2 H) 6.42 (d, $J=9.03$ Hz, 2 H) 6.01 (s a, 1 H) 4.59 (d, $J=5.27$ Hz, 2H) 4.04 (s, 4 H) 4.02 (s, 4 H) 2.96 (c, $J=7.36$ Hz, 2 H) 1.39 (t, $J=7.53$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 5



Preparación del intermedio P

Una solución del intermedio O (100 mg, 0.387 mmol), 4-yodobenzonitrilo (CAS [3058-39-7], 115 mg, 0.503 mmol), X-phos (22.0 mg, 46.2 mmol), Pd(dba)₃ (13.3 mg, 23.1 mmol) y t-BuONa (149 mg, 1.55 mmol) en dioxano (5 ml) se irradió bajo microondas a 110°C durante 1 hora en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini (eluyente: 0.05% de amoniaco en agua/metanol de 30/70 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el intermedio P (60.0 mg, rendimiento: 35%).

Preparación del intermedio Q

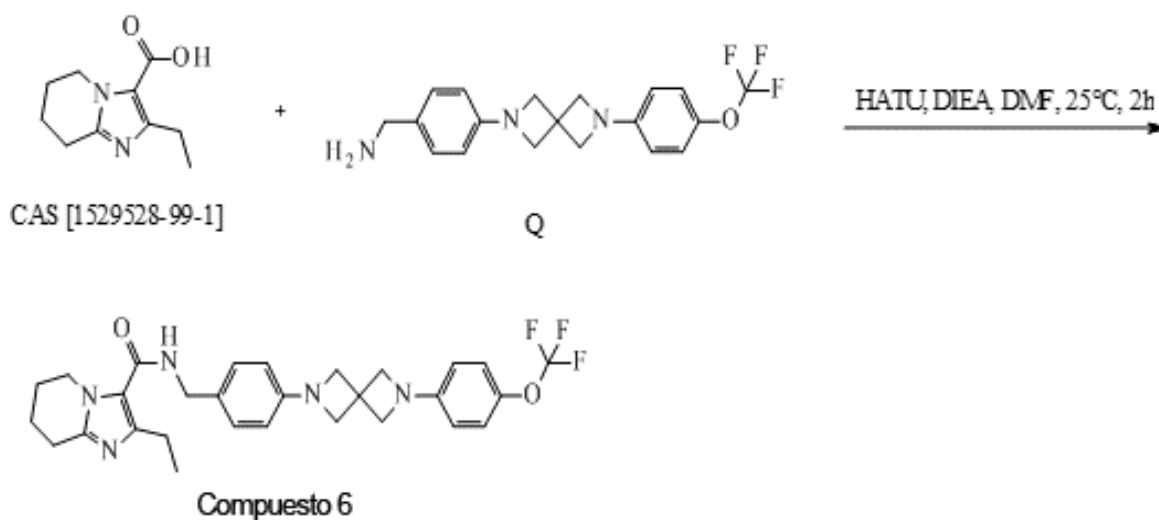
Por consiguiente, el intermedio Q se preparó de la misma manera que el intermedio I partiendo del intermedio P, produciendo 60.0 mg, rendimiento: 99%.

Preparación del compuesto 5

Una solución del intermedio L (28.3 mg, 0.125 mmol), HATU (61.8 mg, 0.162 mmol), DIEA (42.0 mg, 0.325 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se añadió el intermedio Q (50.0 mg, 0.138 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini (eluyente: 0.05% de amoníaco en agua/metanol de 25/75 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 5 (10.3 mg, rendimiento: 14%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = ppm 9.84 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.49 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 6.43 (d, J=9.03 Hz, 2 H) 6.06 (s, 1 H) 4.59 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 4.05 (s, 4 H) 4.03 (s, 4 H) 2.99 (c, J=7.45 Hz, 2 H) 1.43 (t, J=7.53 Hz, 3 H)

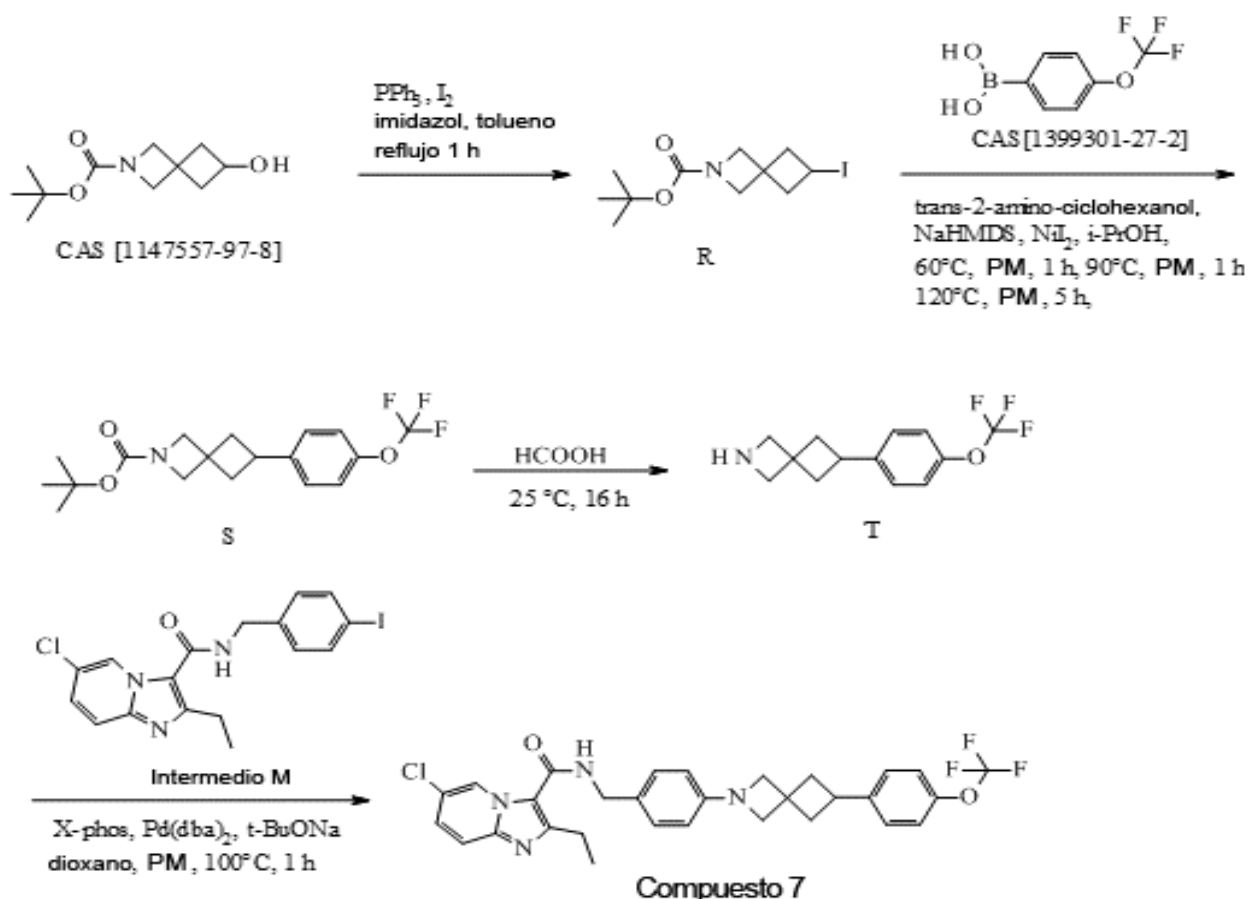
Síntesis del compuesto 6



Por consiguiente, el compuesto 6 se preparó de la misma manera que el compuesto 5 partiendo de ácido 2-etil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1529528-99-1] y el intermedio Q, produciendo 153.90 mg, rendimiento: 32%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.21 (d, J=8.28Hz, 2 H) 7.08 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 6.47 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 6.40-6.45 (m, 2 H) 5.83 (s a, 1 H) 4.50 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 4.23 (t, J=5.77 Hz, 2 H) 4.04 (s, 8 H) 2.86 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 2.68 (c, J=7.53 Hz, 2 H) 1.83 - 2.01 (m, 4 H) 1.23 (t, J=7.53 Hz, 3H)

Síntesis del compuesto 7



Preparación del intermedio R

Se añadieron trifenilfosfina (1.89 g, 7.20 mmol), imidazol (735 mg, 10.8 mmol) y yodo (1.37 g, 5.40 mmol) a una solución de 6-hidroxi-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS [1147557-97-8], 768 mg, 3.60 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 25°C, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica separada se secó, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 1/0 a 1/1) para dar el intermedio R (1.20 g, rendimiento: 93%).

Preparación del intermedio S

Una mezcla de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (CAS [139301-27-2], 510 mg, 2.48 mmol), trans-2-amino-ciclohexanol (23.0 mg, 0.200 mmol) y níquel-yodo (62.5 mg, 0.200 mmol) en isopropanol (4 ml) se agitó a 25°C durante 30 minutos bajo un flujo de nitrógeno. Se le añadió NaHMDS (2.47 ml, 1 M en THF, 2.47 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos bajo un flujo de nitrógeno. Se añadió el intermedio R (400 mg, 1.24 mmol) en isopropanol (1 ml) y la mezcla se agitó a 60°C bajo microondas durante 1 hora, a 90°C durante 1 hora y a 120°C

durante 5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 5/1) para dar el intermedio S (230 mg, rendimiento: 52%).

Preparación del intermedio T

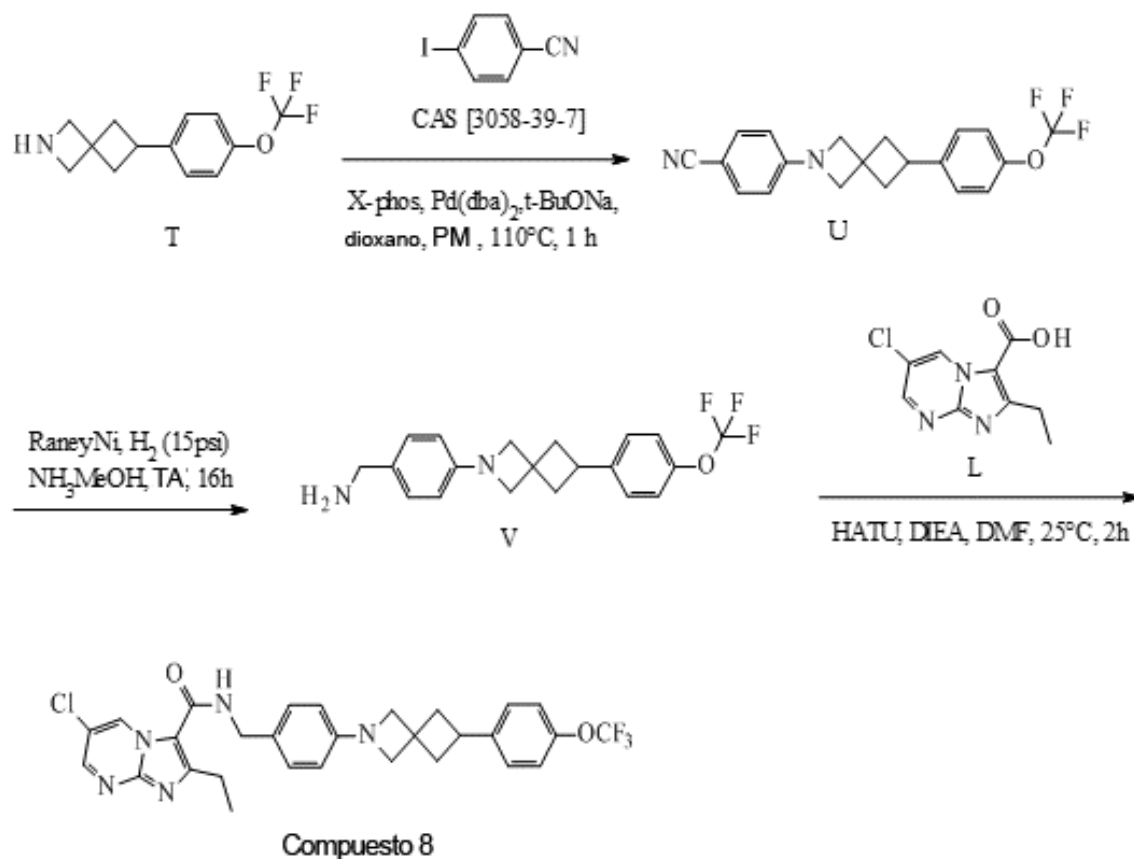
Se añadió el intermedio S (220 mg, 0.616 mmol) a ácido fórmico (5 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25°C durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). La solución se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio T (150 mg, rendimiento: 85%).

Preparación del compuesto 7

Una solución del intermedio T (110 mg, 0.428 mmol), el intermedio M (226 mg, 0.514 mmol), Pd(dba)₂ (14.8 mg, 0.0260 mol), X-phos (20.4 mmol, 0.0430 mmol) y terc-butoxido de sodio (165 mg, 1.71 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se irradió bajo microondas a 100°C durante 1 h en atmósfera de N₂. Se le añadió acetato de etilo (30 ml) y la mezcla se lavó con agua (10 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 1/0 a 0/1) para dar el compuesto en bruto. Se purificó adicionalmente por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Phenomenex Gemini C18 200 x 25 mm x 10 µm (eluyente: 0.5% de amoníaco en agua/acetonitrilo de 80/20 a 14.5/85.5). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 7 (84.60 mg, rendimiento: 35%).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 9.52 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.0, 9.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.47 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.99 (s a, 1H), 4.58 (d, J=5.3 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.47 (c, J=8.9 Hz, 1H), 2.94 (c, J=7.5 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 1.38 (t, J=7.5 Hz, 3H)

Síntesis del compuesto 8



Preparación del intermedio U

Por consiguiente, el intermedio U se preparó de la misma manera que el intermedio H, partiendo del intermedio T y 4-yodobenzonitrilo CAS [3058-39-7], produciendo 120 mg, rendimiento: 40%.

Preparación del intermedio V

Por consiguiente, el intermedio V se preparó de la misma manera que el intermedio I, partiendo del intermedio U, produciendo 120 mg, rendimiento: 92%.

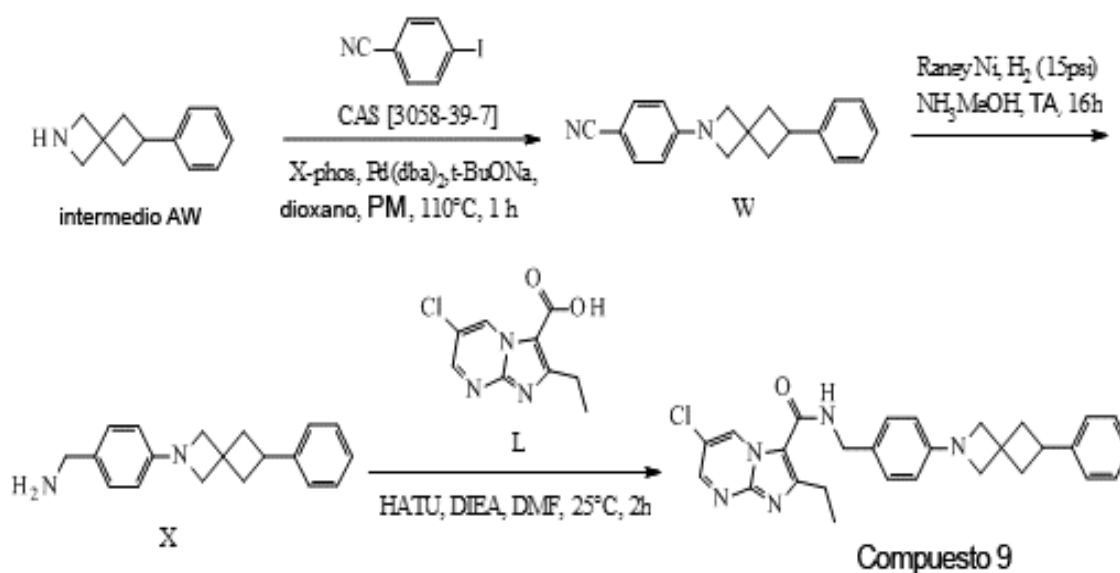
Preparación del compuesto 8

Una mezcla del intermedio V (125 mg, 0.222 mmol), el intermedio L (80.5 mg, 0.222 mmol), HATU (110 mg, 0.289 mmol) y DIEA (74.6 mg, 0.577 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 25°C durante 2 horas. Se le añadió diclorometano (50 ml) y la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini 150 x 25 5 µm (eluyente:

0.05% de agua con amonio/acetonitrilo 21/79). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 8 (36.6 mg, rendimiento: 28%).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 9.83 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 6H), 6.46 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.58 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.47 (c, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.98 (c, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 1.42 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

Síntesis del compuesto 9



Preparación del intermedio W

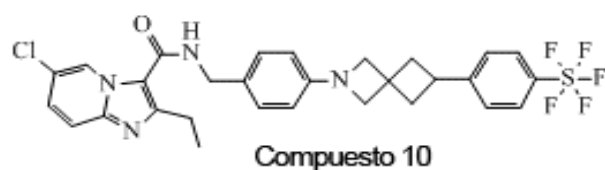
Por consiguiente, el intermedio W se preparó de la misma manera que el intermedio H partiendo del intermedio AW (120 mg, 0.693 mmol) y 4-yodobenzonitrilo (CAS [3058-39-7], 238 mg, 1.04 mmol) produciendo 100 mg, 52%.

Preparación del intermedio X

Por consiguiente, el intermedio X se preparó de la misma manera que el intermedio I partiendo del intermedio W (100 mg, 0.364 mmol) produciendo 100 mg, 94%.

Preparación del compuesto 9

Una solución del intermedio L (50.0 mg, 0.222 mmol), HATU (110 mg, 0.289 mmol), DIEA (74.6 mg, 0.577 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C . Se añadió el intermedio X (68.0 mg, 0.244 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C . La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto



Preparación del intermedio Y

Una mezcla de pentafluoruro de 4-bromofenilazufre (CAS [774-93-6] 4 g, 14.1 mmol), bis(pinacolato)diboro (CAS [73183-34-3], 4.30 g, 16.9 mmol), acetato de potasio (2.80 g, 28.5 mmol) y $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (0.946 g, 1.29 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a 100°C durante 16 horas. Se le añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 10/1) para dar el intermedio Y (4.60 g, rendimiento: 89%).

Preparación del intermedio Z

Se añadió en porciones peryodato de sodio (3.49 g, 16.3 mmol) a una solución del intermedio Y (1.80 g, 5.45 mmol) en clorhidrato concentrado (5 ml) y THF (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio (2 x 20 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio Z (1 g, rendimiento: 72%).).

Preparación del intermedio AA

Una mezcla del intermedio Z (500 mg, 2.02 mmol), trans-3-amino-ciclohexanol (11.5 mg, 0.100 mmol) y níquel-yodo (31.3 mg, 0.100 mmol) en isopropanol (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo un flujo de nitrógeno. Se le añadió NaHMDS (2.02 ml, 2.02 mmol, 1 M en THF) y la mezcla se agitó durante 10 minutos bajo un flujo de nitrógeno. Se añadió una solución del intermedio R (326 mg, 1.01 mmol) en isopropanol (3 ml) y la mezcla se agitó a 60°C bajo microondas durante 1 hora, a 90°C durante 1 hora y a 120°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 5/1) para dar el intermedio AA (170 mg, rendimiento: 43%).

Preparación del intermedio AB

Por consiguiente, el intermedio AB se preparó de la misma manera que el

intermedio G, partiendo del intermedio AA (170 mg, 0.426 mmol) produciendo 100 mg, 78%.

Preparación del intermedio AC

Por consiguiente, el intermedio AC se preparó de la misma manera que el intermedio H, partiendo del intermedio AB (80.0 mg, 0.267 mmol) y 4-yodobenzonitrilo (CAS [3058-39-7], 91.6 mg, 0.4 mmol) produciendo 90 mg, 71%.

Preparación del intermedio AD

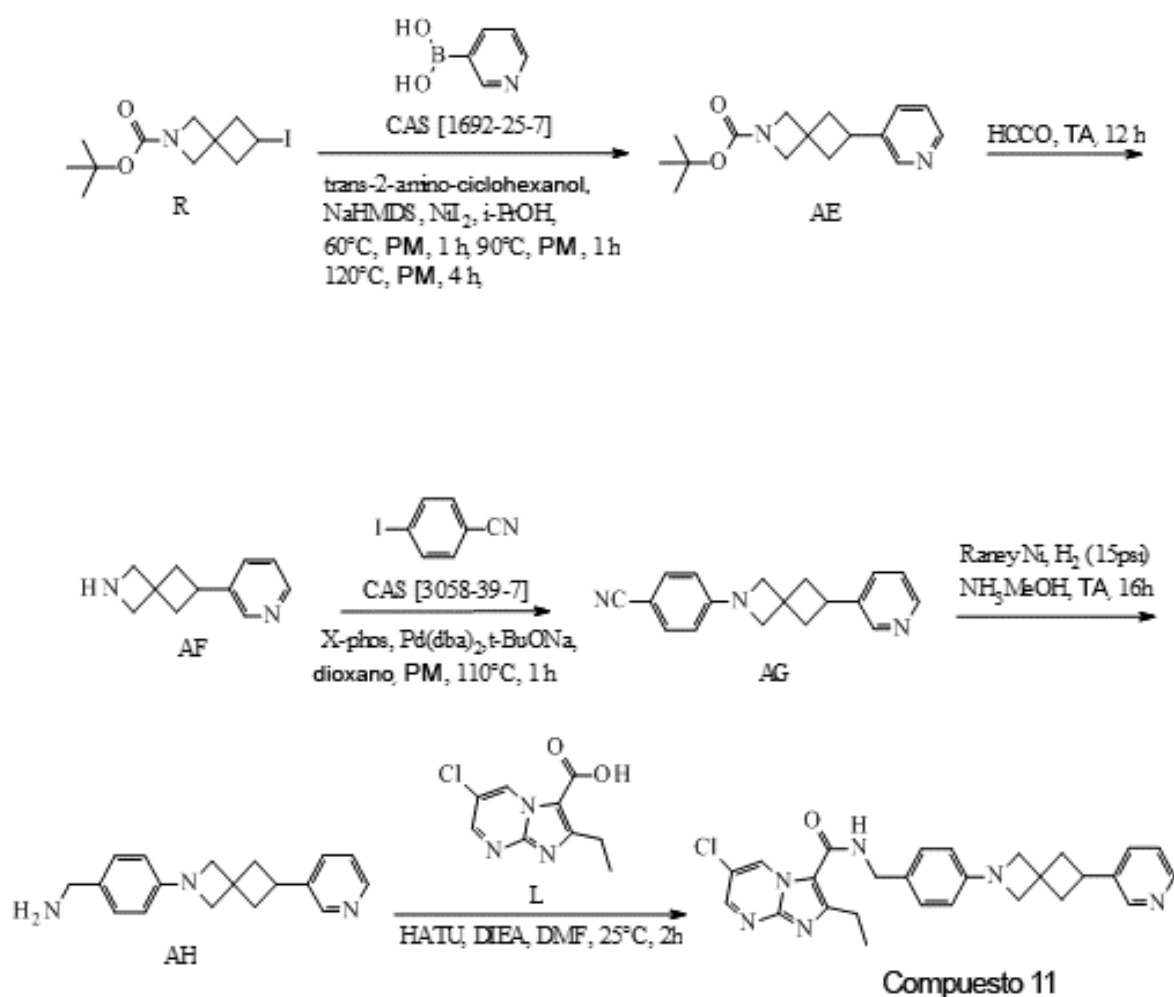
Por consiguiente, el intermedio AD se preparó de la misma manera que el intermedio I, partiendo del intermedio AC (80.0 mg, 0.200 mmol) produciendo 80 mg, 99%.

Preparación del compuesto 10

Una mezcla de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 44.5 mg, 0.198 mmol), el intermedio AD (80 mg, 0.198 mmol), HATU (97.9 mg, 0.257 mmol) y DIEA (76.8 mg, 0.594 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 5 μ M (eluyente: 0.05% de agua con amonio/metanol de 15/85 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 10 (36.6 mg, rendimiento: 28%).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 9.52 (s, 1H), 7.69 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J =9.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (s a, 3H), 6.47 (d, J =7.9 Hz, 2H), 5.99 (s a, 1H), 4.58 (d, J =4.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (quin, J =8.5 Hz, 1H), 2.94 (c, J =7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J =9.5 Hz, 2H), 2.36 (t, J =10.1 Hz, 2H), 1.38 (t, J =7.3 Hz, 3H).

Síntesis del compuesto 11



Preparación del intermedio AE

Una mezcla del intermedio R (608 mg, 4.95 mmol), trans-2-amino-ciclohexanol (57.0 mg, 0.495 mmol) y NiI_2 (77.3 mg, 0.248 mmol) en i-PrOH (6 ml) se agitó a 25°C durante 30 minutos bajo un flujo de nitrógeno. Se le añadió NaHMDS (908 mg, 4.95 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos bajo un flujo de nitrógeno. Se añadió ácido 3-piridinborónico (CAS [1692-25-7], 800 mg, 2.48 mmol) en i-PrOH (4 ml) y la mezcla se agitó a 60°C bajo microondas durante 1 hora, a 90°C durante 1 hora y a 120°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1) para dar el intermedio AE (250 mg, rendimiento: 37%).

Preparación del intermedio AF

Por consiguiente, el intermedio AF se preparó de la misma manera que el

intermedio G, partiendo del intermedio AE (200 mg, 0.729 mmol) produciendo 120 mg, 94%.

Preparación del intermedio AG

Por consiguiente, el intermedio AG se preparó de la misma manera que el intermedio AG, partiendo del intermedio AF (80.0 mg, 0.459 mmol) y 4-yodobenzonitrilo (CAS [3058-39-7], 158 mg, 0.688 mmol) produciendo 80.0 mg, 63%.

Preparación del intermedio AH

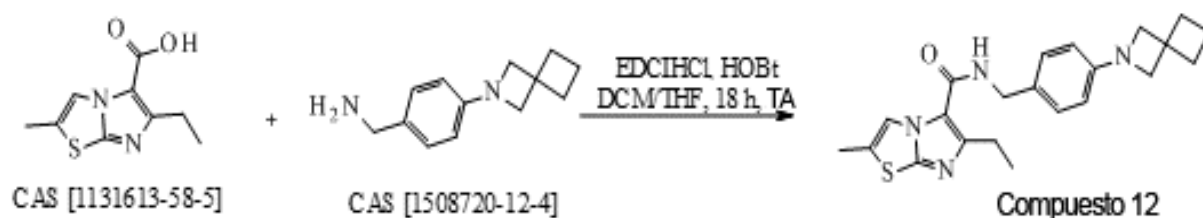
Por consiguiente, el intermedio AH se preparó de la misma manera que el intermedio I, partiendo del intermedio AG (70.0 mg, 0.254 mmol) produciendo 70.0 mg, 99%.

Preparación del compuesto 11

Una solución del intermedio L (51.4 mg, 0.228 mmol), HATU (113 mg, 0.296 mmol), DIEA (76.6 mg, 0.593 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se añadió el intermedio AH (70.0 mg, 0.251 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini (eluyente: gradiente de 0.05% de amoníaco en agua/metanol de 30/70 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 11 (10.5 mg, rendimiento: 9%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.83 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 8.55 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 8.42 - 8.49 (m, 2 H) 7.53 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.53 Hz, 3 H) 6.47 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 6.06 (s a, 1 H) 4.58 (d, *J*=5.27 Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 3.50 (c, *J*=8.72 Hz, 1 H) 2.99 (c, *J*=7.53 Hz, 2 H) 2.65 - 2.74 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 1.42 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 12 y el compuesto 13

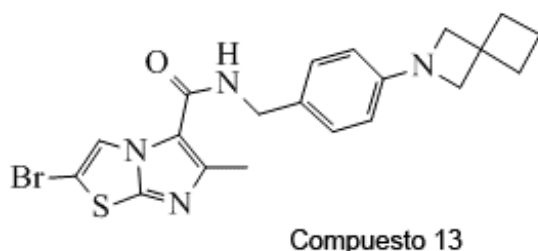


Una solución de ácido 6-etil-2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (CAS [1131613-58-5], 40 mg, 0.19 mmol), (4-{2-azaespiro[3.3]heptan-2-il}fenil)metanamina

(CAS [1508720-12-4], 46 mg, 0.23 mmol), EDCI•HCl (29 mg, 0.15 mmol), HOBt (26 mg, 0.19 mmol) y DIPEA (0.033 ml, 0.19 mmol) en diclorometano (1.3 ml) y THF (1.3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se extrajo con sílice y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH normal 30 μ m, 12 g Interchim, carga en seco, gradiente de la fase móvil: heptano/EtOAc de 70/30 a 50/50) para dar, después de la evaporación, 41 mg del compuesto 12 como un sólido blanco (55%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H) 1.70 - 1.86 (m, 2 H) 2.15 (t, $J=7.6$ Hz, 4 H) 2.42 (d, $J=1.3$ Hz, 3 H) 2.84 (c, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.72 (s, 4 H) 4.34 (d, $J=6.0$ Hz, 2 H) 6.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.14 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.88 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 8.02 (t a, $J=6.0$ Hz, 1 H).

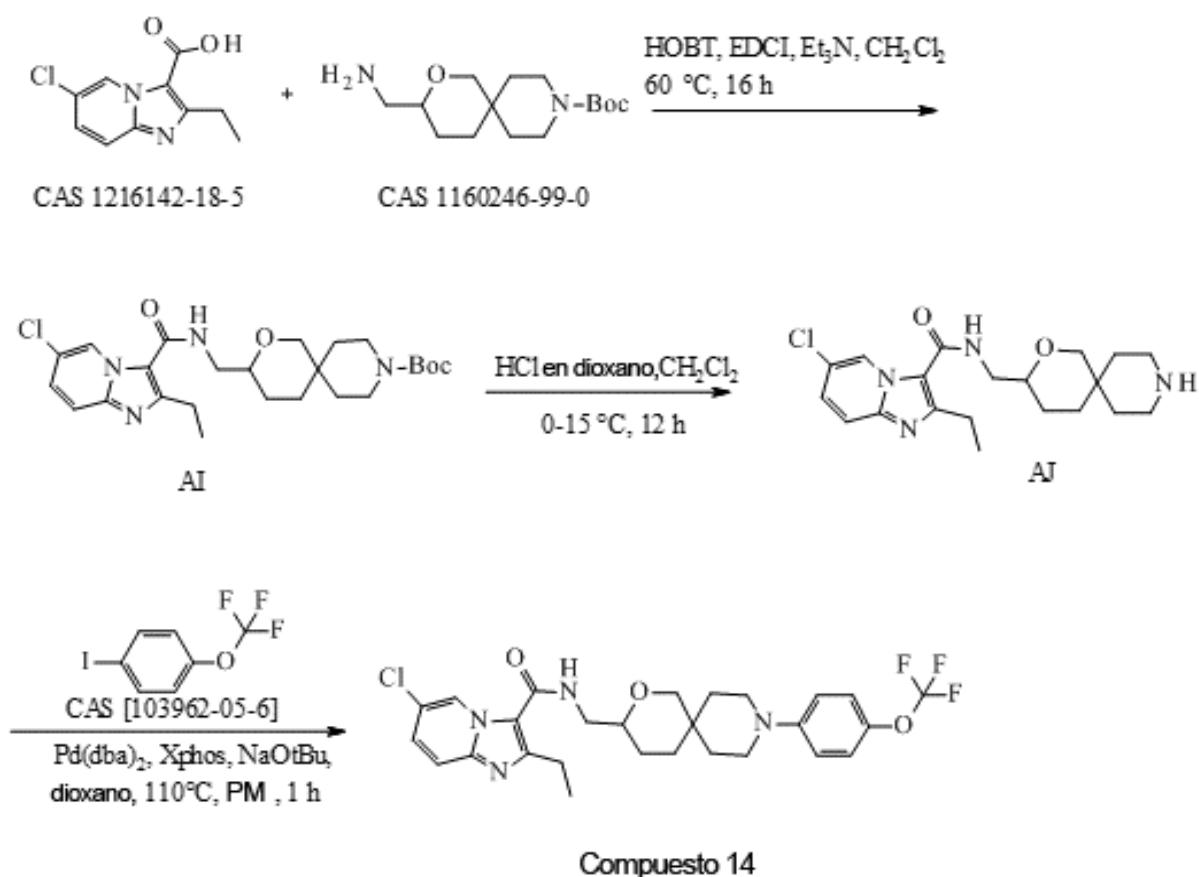
Compuesto 13



Por consiguiente, el compuesto 13 se preparó de la misma manera que el compuesto 12 partiendo de ácido 2-bromo-6-metilimidazo[2,3-b][1,3]tiazol-5-carboxílico CAS [86933-04-2] y (4-{2-azaespiro[3.3]heptan-2-il}fenil)metanamina CAS [1508720-12-4], produciendo 41 mg, 55%.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H) 1.70 - 1.86 (m, 2 H) 2.15 (t, $J=7.6$ Hz, 4 H) 2.42 (d, $J=1.3$ Hz, 3 H) 2.84 (c, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.72 (s, 4 H) 4.34 (d, $J=6.0$ Hz, 2 H) 6.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.14 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.88 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 8.02 (t a, $J=6.0$ Hz, 1 H).

Síntesis del compuesto 14



Preparación del intermediario AI

Se añadieron trietilamina (0.096 ml, 0.690 mmol), 3-(aminometil)-2-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo (CAS [1160246-99-0], 100 mg, 0.352 mmol), HOBT (46.6 mg, 0.345 mmol) y EDCI•HCl (99.3 mg, 0.518 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 77.5 mg, 0.345 mmol) en diclorometano (2 ml) a su vez. Después de agitarse a 60°C durante 16 horas, se le añadió acetato de etilo (20 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 1/1 a 0/1) para dar el intermediario AI (160 mg, rendimiento: 86%).

Preparación del intermediario AJ

Se añadió clorhidrato (2 ml, 8 mmol, 2 M en dioxano) a una solución del intermediario AI (120 mg, 0.244 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C. Después de agitarse a 15°C durante 12 horas, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y después se basificó con carbonato de sodio acuoso

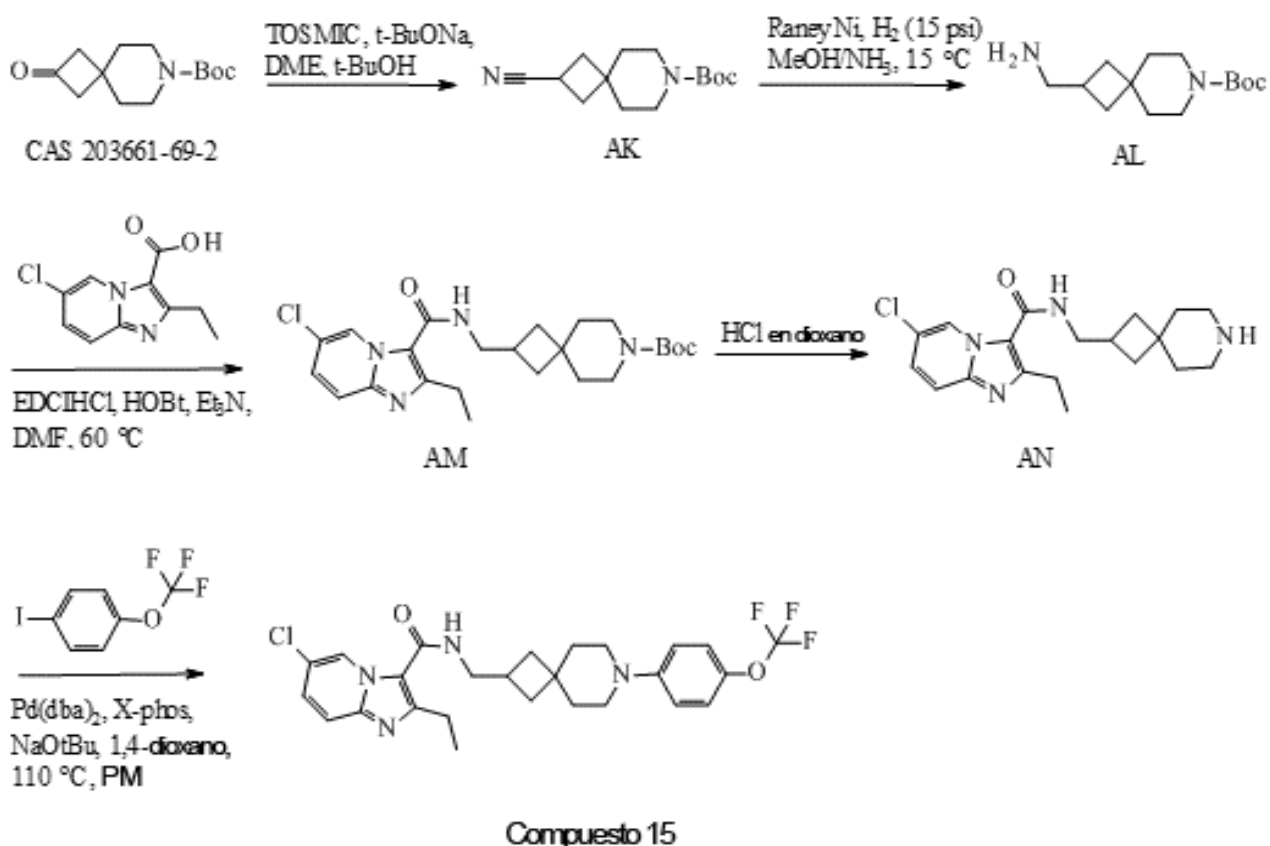
saturado a pH ~10. La solución se extrajo con diclorometano/metanol (10/1, 2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el intermedio AJ (50 mg, rendimiento: 56%).

Preparación del compuesto 14

Una solución del intermedio AJ (30.0 mg, 0.0770 mmol), 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS [103962-05-6], 22.2 mg, 0.0770 mmol), Pd(dba)₂ (4.60 mg, 8.00 µmol, X-phos (7.63 mg, 16.0 µmol) y terc-butóxido de sodio (29.6 mg, 0.308 mmol) en dioxano (4 ml) se irradió bajo microondas a 110°C durante 1 h en atmósfera de N₂. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10/0 a 1/1) para dar el compuesto en bruto. Se purificó adicionalmente por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini C18 150 x 25 mm x 10 µl (eluyente: 0.5% de amoníaco en agua/acetonitrilo de 45/55 a 15/85). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 14 (1.30 mg, rendimiento: 3%).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 9.50 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.1, 9.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.3 Hz, 2H), 6.35 (s a, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.51 (s a, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.24 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 4H), 3.03 (c, J=7.5 Hz, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.79 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.61 - 1.59 (m, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (t, J=7.5 Hz, 3H)

Síntesis del compuesto 15



Preparación del intermediario AK

Se añadió terc-butóxido de sodio (481 mg, 5.01 mmol) en dimetoxietano (5 ml) y butanol (5 ml) a una solución de 7-Boc-7-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (CAS [203661-69-2], 600 mg, 2.51 mmol) y Tosmic (548 mg, 2.81 mmol) en dimetoxietano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a 10 hasta 15°C durante 1 hora. Después de agitar la mezcla a 20°C durante 12 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20% de acetato de etilo–hexano) para dar el intermediario AK (50.0 mg, rendimiento: 8%).

Preparación del intermediario AL

Una solución del intermediario AK (50 mg, 0.200 mmol) en $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$ (7 M en metanol, 10 ml) se hidrogenó a 15°C (H_2 , 103.42 kPa (15 psi)) con níquel Raney (25 mg) como catalizador durante 16 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el intermediario AL (50.9 mg, rendimiento: 95%).

Preparación del intermediario AM

Una solución del intermedio AL (44.9 mg, 0.200), ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 50.9 mg, 0.200 mmol), HOBt (27.0 mg, 0.200 mmol), EDCI (57.5 mg, 0.300 mmol) y trietilamina (0.056 ml, 0.400 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 60°C durante 16 horas. Se le añadió acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (petróleo/acetato de etilo 1/1) para dar el intermedio AM (50.0 mg, rendimiento: 51%).

Preparación del intermedio AN

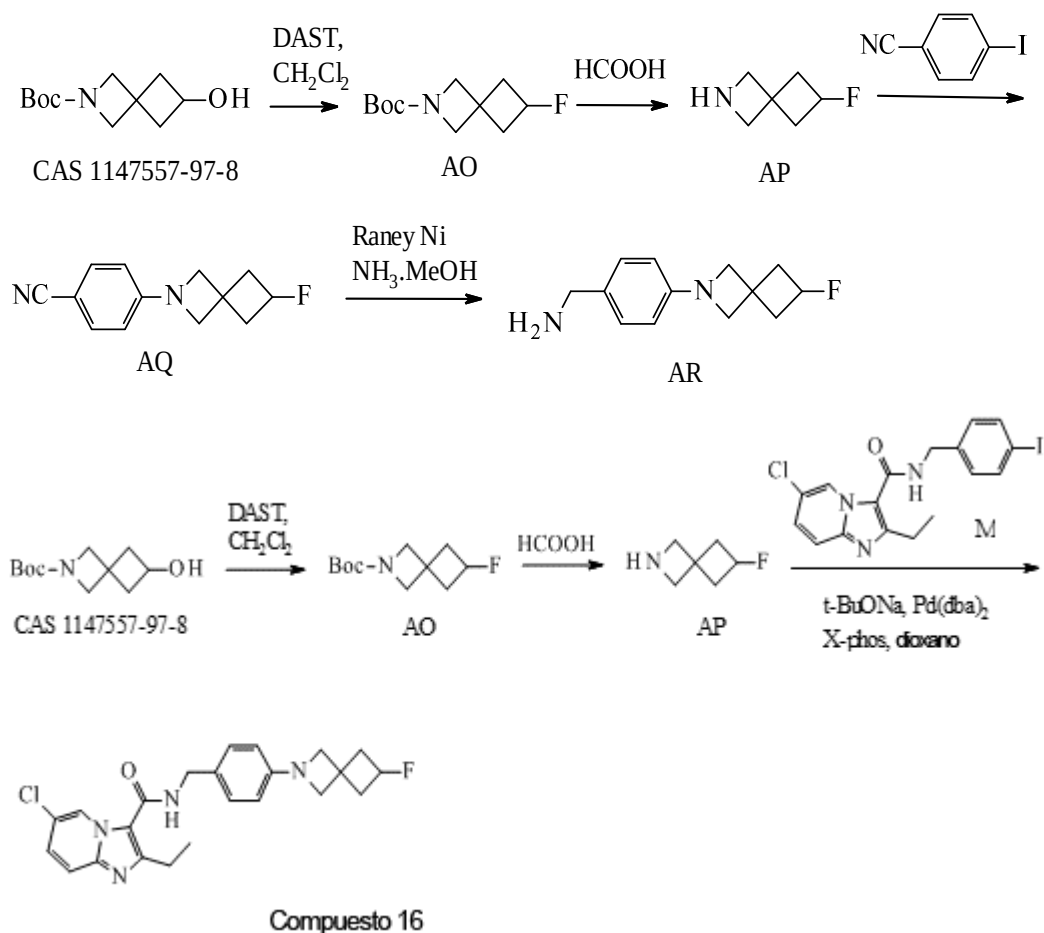
Se añadió clorhidrato (1.00 ml, 4.00 mmol, 4 M en acetato de etilo) a una solución del intermedio AM (50.0 mg, 0.108 mmol) en C a 0°C. La mezcla se calentó hasta 20°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con carbonato de sodio saturado a pH ~10 y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10/1) para dar el intermedio AN (35.0 mg, rendimiento: 81%).

Preparación del compuesto 15

Una solución del intermedio AN (15.0 mg, 0.0420 mmol), 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS [103962-05-6], 12.1 mg, 0.042 mmol), Pd(dba)₂ (3.66 mg, 6.37 µmol), X-phos (3.81 mg, 8.00 mmol) y terc-butóxido de sodio (16.1 mg, 0.168 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se irradió bajo microondas a 110°C durante 60 min en atmósfera de N₂. La mezcla se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto en bruto. Se purificó adicionalmente por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini C18 150 x 25 mm x 10 µl (eluyente: amoníaco en agua/acetonitrilo de 30/70 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 15 (2.30 mg, rendimiento: 10%).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 9.47 (s, 1H), 7.54 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.0, 9.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.57 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 3.00 (c, J=7.5 Hz, 2H), 2.61 (td, J=8.3, 16.1 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.71 (d, J=5.5 Hz, 2H), 1.60 - 1.54 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.7 Hz, 3H)

Síntesis del compuesto 16, el compuesto 17, el compuesto 18 y el compuesto 19



Preparación del intermediario AO

Se añadió gota a gota DAST (0.507 ml, 3.84 mmol) a una solución de 6-hidroxi-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS [63711570], 700 mg, 3.28 mmol) en diclorometano seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla se calentó lentamente hasta 40°C y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el intermediario AO (200 mg, rendimiento: 27%).

Preparación del intermediario AP

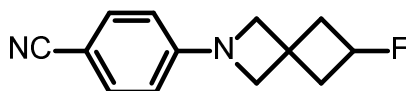
Una mezcla del intermediario AO (200 mg, 0.929 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar el intermediario AP (149 mg, rendimiento: 100%).

Preparación del compuesto 16

Una solución del intermedio AP (59.4 mg, 0.369 mmol), el intermedio M (195 mg, 0.443 mmol), Pd(dba)₂ (21.2 mg, 0.037 mmol), X-phos (35.2 mg, 0.074 mmol) y terc-butoxido de sodio (177 mg, 1.85 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se irradió bajo microondas a 110°C durante 60 min en atmósfera de N₂. Se le añadió diclorometano (50 ml) y la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 1/0 a 0/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Waters Xbridge C18 150 x 20 mm x 5 µm (eluyente: 0.5% de agua con NH₃/metanol de 35/65 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 16 (33.30 mg, rendimiento: 21%).

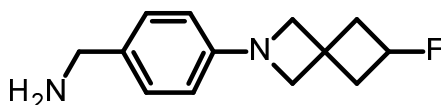
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 9.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.1, 9.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.43 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.99 (s a, 1H), 5.10 - 4.85 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J=16.4 Hz, 4H), 2.94 (c, J=7.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.52 - 2.36 (m, 2H), 1.38 (t, J=7.6 Hz, 3H).

Preparación del intermedio AQ



Una solución del intermedio AP (400 mg, 3.47 mmol), 4-yodobenzonitrilo (1.19 g, 5.21 mmol), X-phos (199 mg, 0.42 mmol), Pd(dba)₂ (120 mg, 0.208 mmol) y t-BuONa (1.34 g, 13.9 mmol) en dioxano (20 ml) se irradió bajo microondas a 110°C durante 1 hora en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo de 0 a 1/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el intermedio AQ (450 mg, rendimiento: 60%).

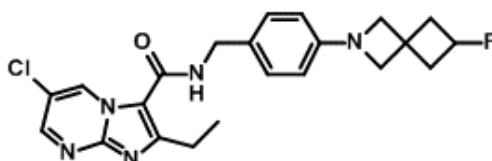
Preparación del intermedio AR



Una mezcla del intermedio AQ (450 mg, 2.08 mmol) en NH₃•MeOH (7 M en metanol, 20 ml) se hidrogenó (103.42 kPa (15 psi)) con níquel Raney (50 mg) como

catalizador a 25°C durante 16 horas. Después de la captación del H₂, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el intermedio AR (450 mg, rendimiento: 98%).

Preparación del compuesto 17

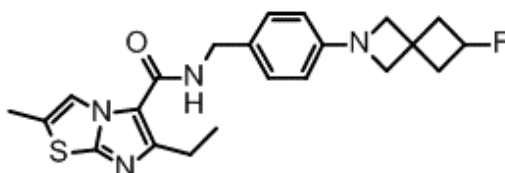


Compuesto 17

Por consiguiente, el compuesto 17 se preparó de la misma manera que el compuesto 11, partiendo del intermedio AR y el intermedio L, produciendo 5.20 mg, rendimiento: 3%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.82 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 8.55 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H) 6.43 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 6.05 (s a, 1 H) 5.05-4.9 (m, 1 H) 4.57 (d, *J*=5.52 Hz, 2 H) 3.89 (s, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 2.98 (c, *J*=7.53 Hz, 2 H) 2.61 - 2.69 (m, 2 H) 2.38 - 2.50 (m, 2 H) 1.42 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H)

Preparación del compuesto 18

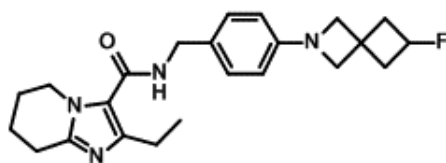


Compuesto 18

Por consiguiente, el compuesto 18 se preparó de la misma manera que el compuesto 11, partiendo del intermedio AR y ácido 6-etil-2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico CAS[1131613-58-5], produciendo 41.8 mg, rendimiento: 27%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H) 6.40 - 6.45 (m, 2 H) 5.84 (s a, 1 H) 5.05-4.9 (m, 1H) 4.54 (s, 2 H) 3.88 (s, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 2.82 (c, *J*=7.70 Hz, 2 H) 2.60 - 2.70 (m, 2 H) 2.37 - 2.52 (m, 5 H) 1.29 - 1.36 (m, 3 H).

Preparación del compuesto 19

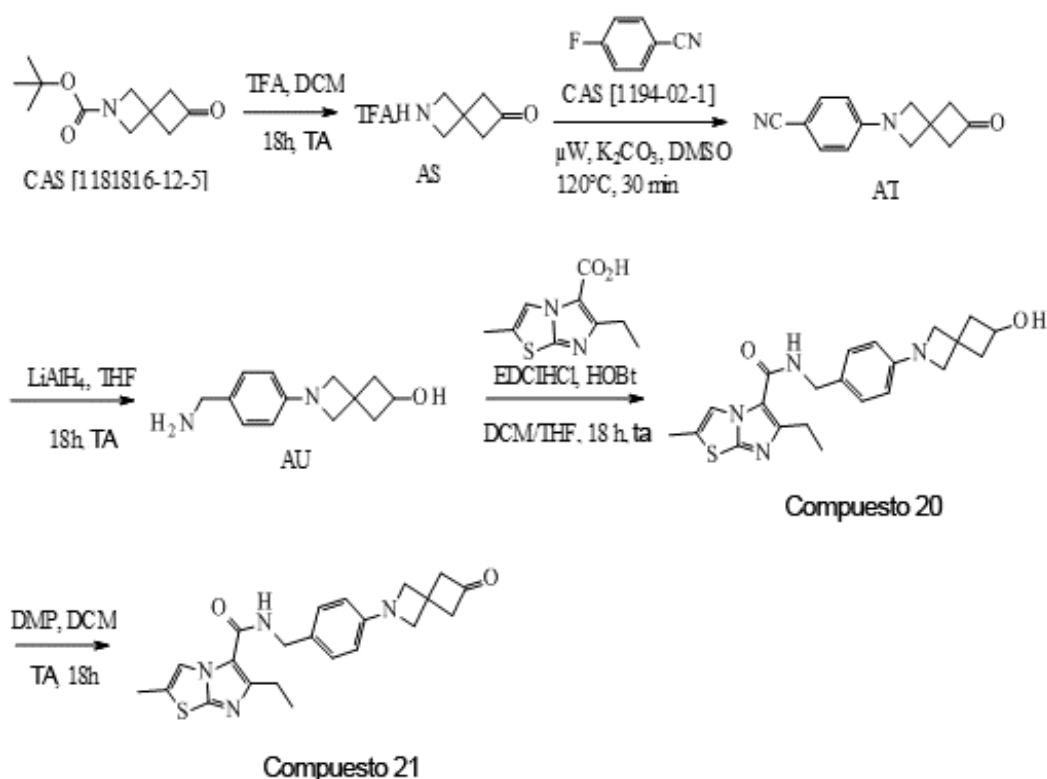


Compuesto 19

Por consiguiente, el compuesto 19 se preparó de la misma manera que el compuesto 11, partiendo del intermedio AR y ácido 2-etil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1529528-99-1], produciendo 32.0 mg, rendimiento: 21.5%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.18 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 6.41 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 5.81 (s, 1 H) 4.86 - 5.10 (m, 1 H) 4.48 (d, $J=5.52$ Hz, 2 H) 4.22 (t, $J=5.90$ Hz, 2 H) 3.88 (s, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 2.85 (t, $J=6.40$ Hz, 2H) 2.60 - 2.70 (m, 4 H) 2.37 - 2.51 (m, 2 H) 1.83 - 1.99 (m, 4 H) 1.22 (t, $J=7.65$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 20 y el compuesto 21



Preparación del intermedio AS

Se añadió TFA (1.6 ml, 21 mmol) a una solución de 6-oxo-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (CAS [1181816-12-5], 0.3 g, 1.4 mmol) en diclorometano (9.8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, y se coevaporó dos veces con tolueno para producir 320 mg del intermedio AS como un aceite incoloro (100%).

Preparación del intermedio AT

Una solución del intermedio AS (0.34 g, 1.5 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (CAS [1194-02-1], 0.37 g, 3.0 mmol) y K_2CO_3 (0.62 g, 4.5 mmol) en DMSO (5.4 ml) se calentó a 120°C usando un microondas en modo único (Biotage initiator60) con una

emisión de energía que varía de 0 a 400 W durante 30 min. Se le añadieron salmuera y EtOAc. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. La purificación del residuo se realizó por LC preparativa (Interchim, 12 g, 30 μm , heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 60 mg del intermedio AT como un sólido blanco (19%).

Preparación del intermedio AU

Una solución del intermedio AT (60 mg, 0.28 mmol) en THF seco (1.1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de LiAlH_4 (64 mg, 1.7 mmol) en THF seco (1.2 ml) a 0°C. La mezcla se dejó volver lentamente de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron muy lentamente agua (0.24 ml) y después diclorometano (30 ml) y se agitó durante 20 min. Se añadió MgSO_4 , la fracción insoluble se filtró sobre una capa de celite y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 57 mg del intermedio AU como un sólido blanco (92%).

Preparación del compuesto 20

Una solución de ácido 6-etil-2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (CAS [1131613-58-5], 46 mg, 0.22 mmol), el intermedio AU (57 mg, 0.26 mmol), EDCI•HCl (34 mg, 0.22 mmol), HOBt (29 mg, 0.22 mmol) y DIPEA (0.038 ml, 0.22 mmol) en diclorometano (1.5 ml) y THF (1.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se extrajo con sílice y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH normal 30 μm , 12 g, carga en seco, gradiente de la fase móvil: DCM/MeOH de 99/1 a 96/4) para dar, después de la evaporación, la tritución en Et_2O y una segunda evaporación, 53 mg del compuesto 20 como un sólido beige (59%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.19 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 2 H) 2.38 - 2.45 (m, 2H) 2.41 (s, 3 H) 2.83 (c, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.67 (s, 2 H) 3.72 (s, 2 H) 3.90 - 4.08 (m, 1 H) 4.34 (d, $J=5.6$ Hz, 2 H) 5.01 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.87 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H) 7.99 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H).

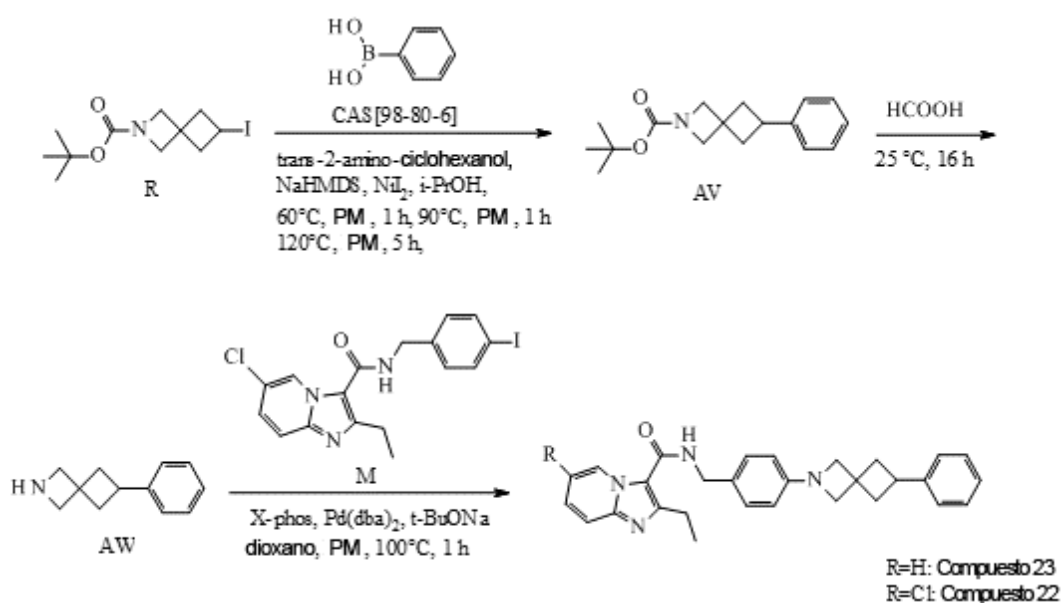
Preparación del compuesto 21

En atmósfera de nitrógeno, se añadió DMP (15%) en diclorometano (0.20 ml, 94 μmol) a una solución del compuesto 20 (35 mg, 85 μmol) en diclorometano (2.7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se extrajo con sílice y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH normal 30 μm , 12 g, carga en seco, gradiente de la fase móvil: DCM/MeOH de 99/1

a 97/3) para, dar después de la evaporación, la trituración en Et₂O y la evaporación, 18 mg de un sólido beige. Este sólido se purificó mediante fase inversa (fase estacionaria: X-Bridge-C18, 5 µm, 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de 75% de NH₄HCO₃ ac. (0.5%), 25% de MeCN a 35% de NH₄HCO₃ ac. (0.5%), 65% de MeCN) para dar 5 mg del compuesto 21 como un sólido beige (14%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.84 (c, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.32 (s, 4 H) 3.95 (s, 4 H) 4.35 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 6.43 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.17 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.88 (s, 1 H) 8.02 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H).

Síntesis del compuesto 23 y el compuesto 22



Preparación del intermedio AV

Por consiguiente, el intermedio AV se preparó de la misma manera que el intermedio S, partiendo del intermedio R y ácido fenilborónico CAS [98-80-6], produciendo 0.3 g, 62%.

Preparación del intermedio AW

Por consiguiente, el intermedio AW se preparó de la misma manera que el intermedio T, partiendo del intermedio AV, produciendo 0.27 g, 99%.

Preparación del compuesto 22 y el compuesto 23

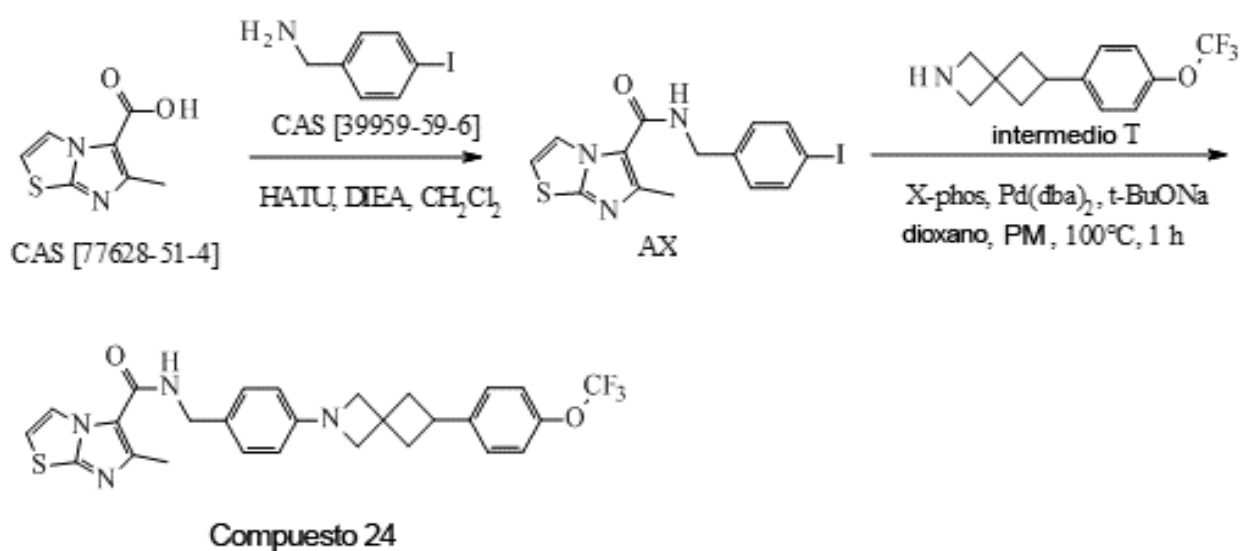
Por consiguiente, el compuesto 22 se preparó de la misma manera que el compuesto 7 partiendo del intermedio AW y el intermedio M. Produciendo el compuesto 22, 0.031 g, 16% y el compuesto 23, como subproducto, 0.0071 g, 13%.

Compuesto 22 ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=2.3 Hz, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 4H),

6.47 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.98 (s a, 1H), 4.58 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (quin, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.94 (c, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 1.38 (t, $J=7.7$ Hz, 3H).

Compuesto 23 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 9.40 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=9.03$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.31 (m, 3 H) 7.29 - 7.20 (m, 5 H) 6.88 - 6.95 (m, 1 H) 6.47 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 5.97 (s a, 1 H) 4.59 (d, $J=5.27$ Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 3.81 (s, 2 H) 3.38 - 3.54 (m, 1 H) 2.96 (c, $J=7.61$ Hz, 2 H) 2.59 - 2.74 (m, 2 H) 2.31 - 2.42 (m, 2 H) 1.39 (t, $J=7.53$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 24



Preparación del intermedio AX

Una mezcla de ácido 6-metilimidazo[2,1-B][1,3]tiazol-5-carboxílico (CAS [77628-51-4], 200 mg, 1.10 mmol), 4-yodobencenometanamina (CAS [39959-59-6], 256 mg, 1.10 mmol), HATU (544 mg, 1.43 mmol) y diisopropiletilamina (425 mg, 3.29 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml). La solución se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 0/1) para dar el intermedio AX (220 mg, rendimiento: 47.3%).

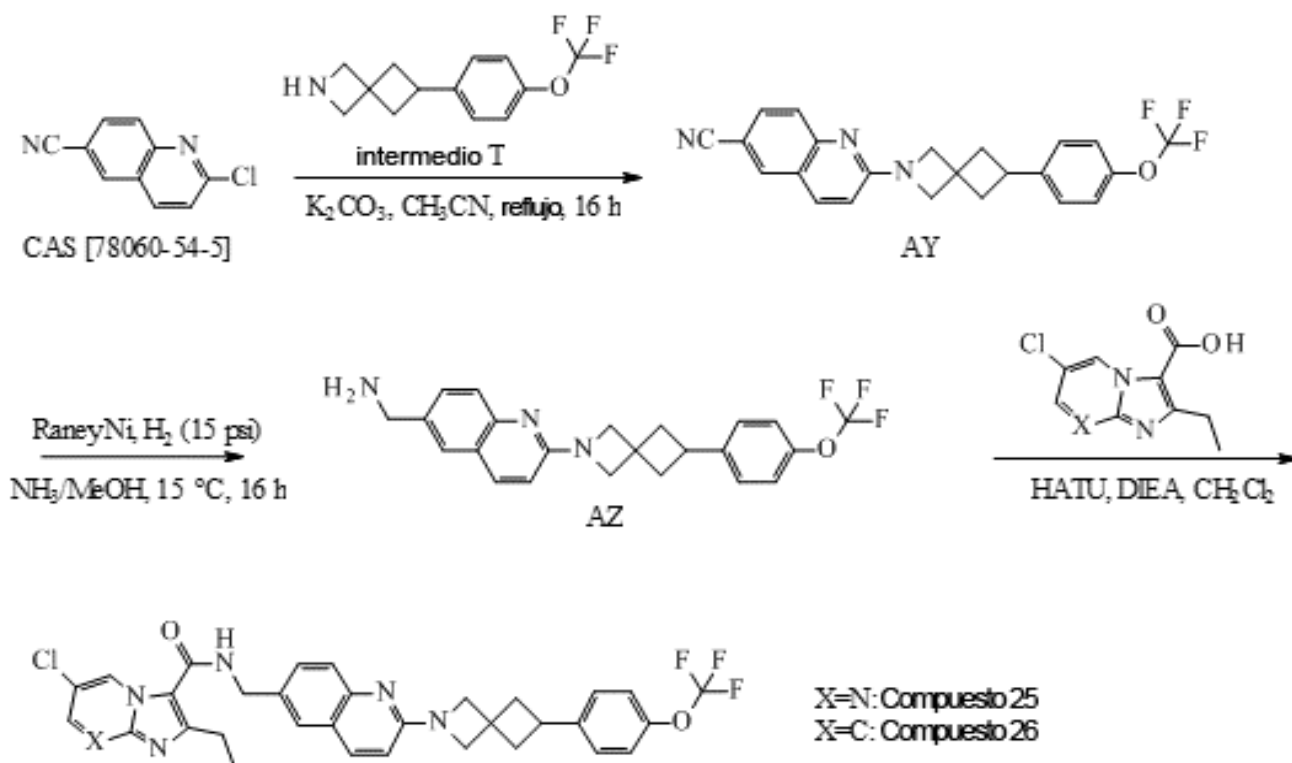
Preparación del compuesto 24

Por consiguiente, el compuesto 24 se preparó de la misma manera que el compuesto 7 partiendo del intermedio AX y el intermedio T, produciendo 0.029 g, 17%.

^1H RMN (400MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8.29 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.24 -

7.18 (m, 4H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 6.88 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.56 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.47 (quin, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 - 2.29 (m, 2H)

Síntesis del compuesto 25 y el compuesto 26



Preparación del intermedio AY

Una mezcla de 2-cloro-6-quinolinicarbonitrilo (CAS [78060-54-5], 14.7 mg, 0.078 mmol), el intermedio T (20.0 mg, 0.078 mmol) y carbonato de potasio (21.6 mg, 0.156 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1/1) para dar el intermedio AY (20.0 mg, rendimiento: 62.8%).

Preparación del intermedio AZ

Una solución del intermedio AY (20.0 mg, 0.049 mmol) en $NH_3 \cdot MeOH$ (20 ml, 7 M NH_3 en MeOH) se hidrogenó a 15°C (103.42 kPa (15 psi)) con níquel Raney (3 mg) como catalizador durante 16 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el intermedio AZ (20.0 mg, rendimiento: 91.84%).

Preparación del compuesto 26

Una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 9.79 mg, 0.044 mmol), HATU (21.7 mg, 0.057 mmol), DIEA (14.8 mg, 0.114 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó durante 30 minutos a 25 °C. Se añadió el intermedio AZ (20 mg, 0.048 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini (eluyente: 0.05% de amoníaco en agua/metanol de 35/65 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 26 (4.30 mg, 15.91%).

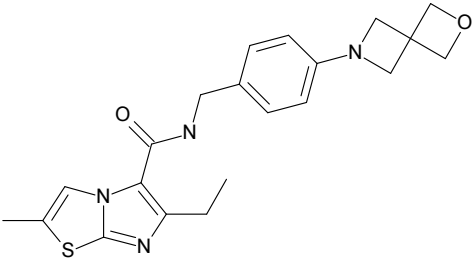
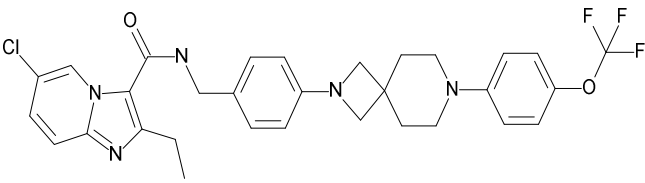
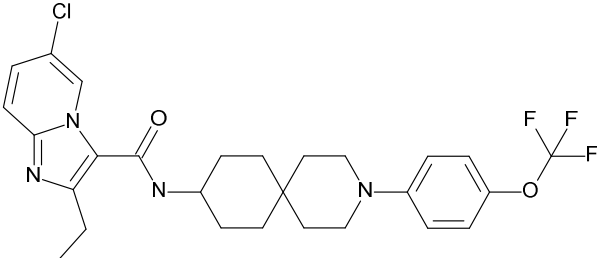
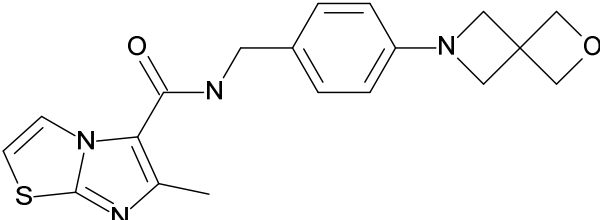
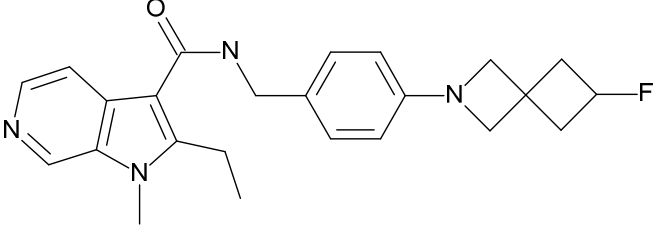
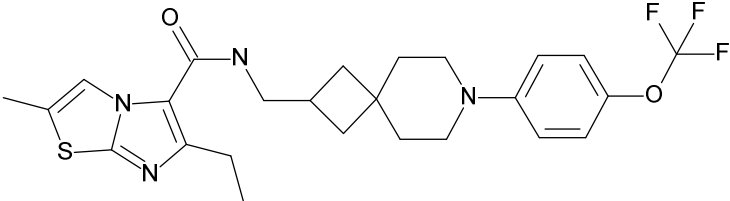
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9.56 (s, 1 H) 7.84 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.55 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H) 7.31 (d, *J*=9.78 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.40 Hz, 2 H) 7.16 (d, *J*=8.40 Hz, 2 H) 6.59 (d, *J*=9.05 Hz, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 4.79 (d, *J*=5.62 Hz, 2 H) 4.33 (s, 2 H) 4.11 (s, 2 H) 3.50 (t, *J*=8.68 Hz, 1 H) 2.97 (c, *J*=7.42 Hz, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 2.33 - 2.44 (m, 2 H) 1.38 (t, *J*=7.58 Hz, 3 H)

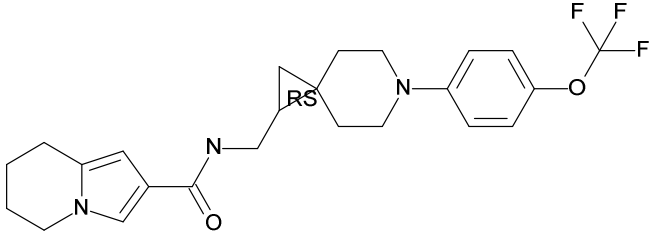
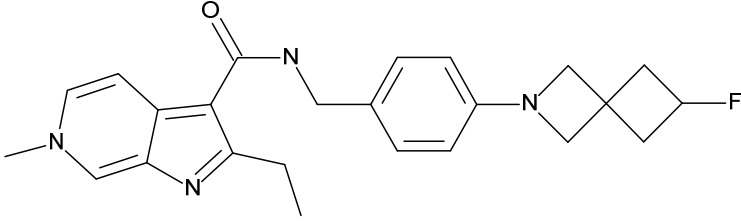
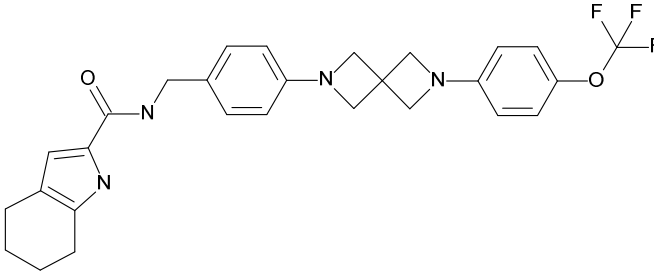
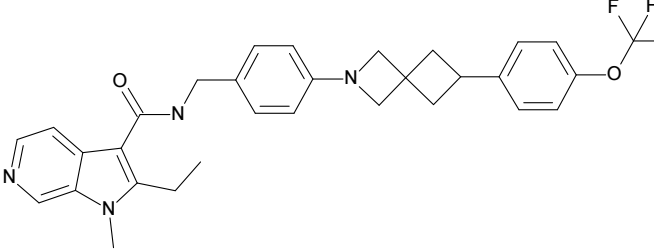
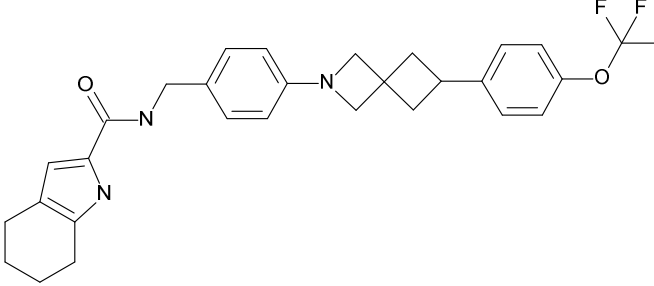
Preparación del compuesto 25

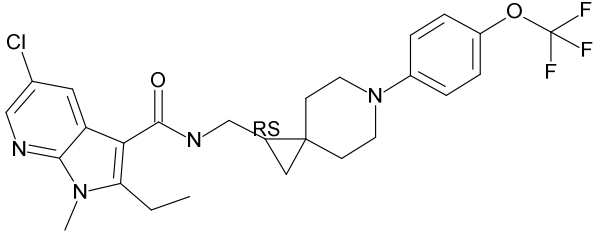
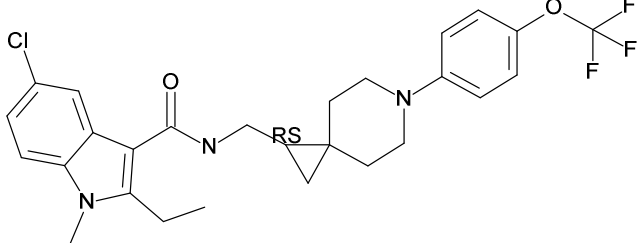
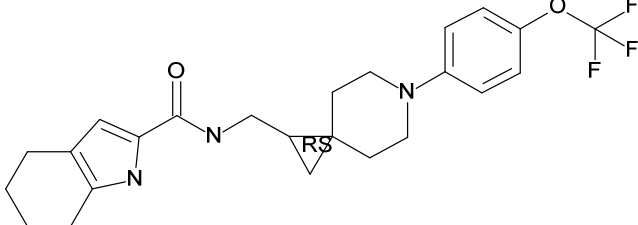
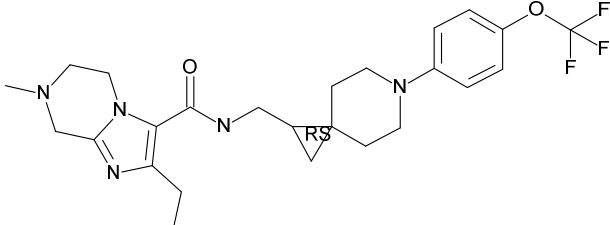
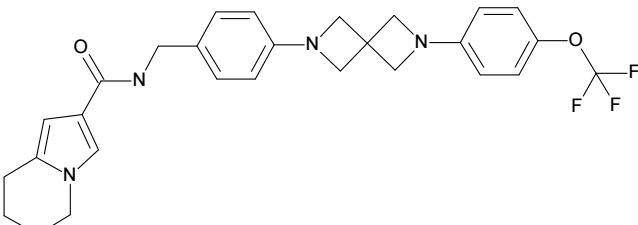
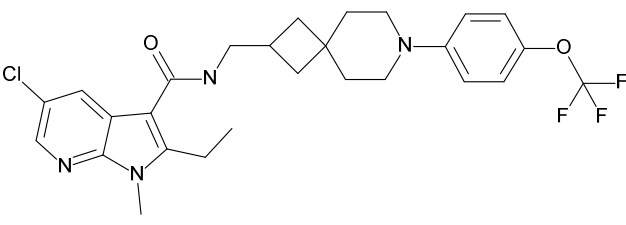
Por consiguiente, el compuesto 25 se preparó de la misma manera que el compuesto 26 partiendo del intermedio L y el intermedio AZ, produciendo 0.037 g, 25%.

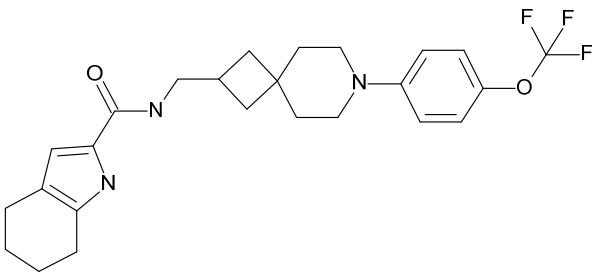
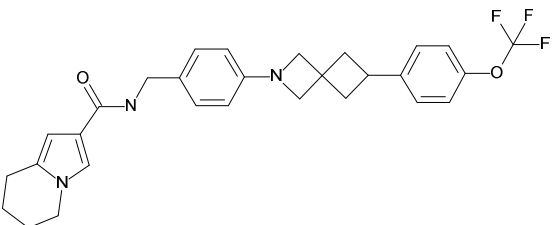
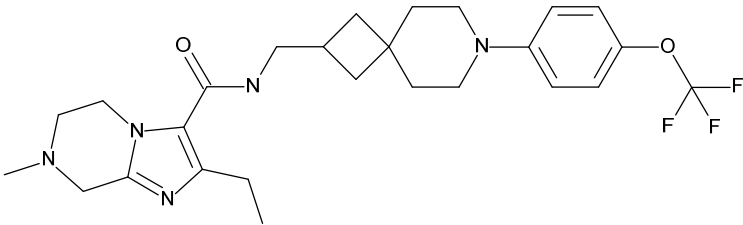
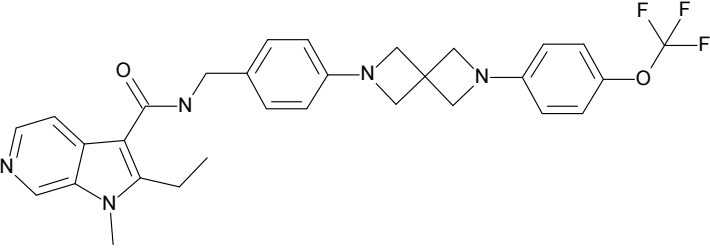
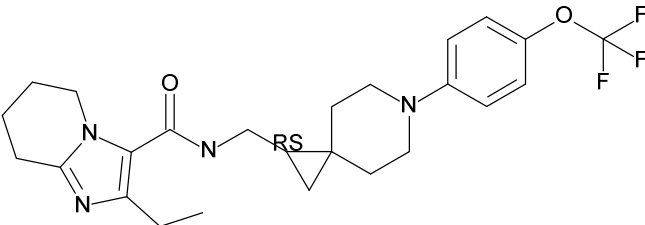
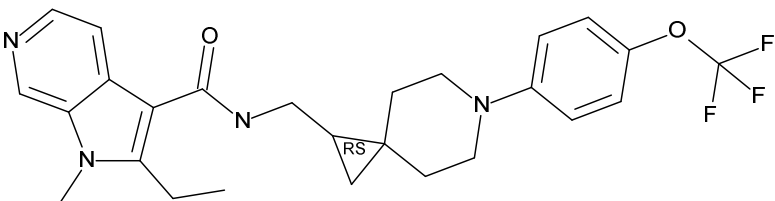
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9.83 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 8.55 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 7.83 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=9.20 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H) 7.15 (d, *J*=8.40 Hz, 2 H) 6.58 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.26 (t, *J*=5.27 Hz, 1 H) 4.77 (d, *J*=5.60 Hz, 2 H) 4.33 (s, 2 H) 4.11 (s, 2 H) 3.50 (quin, *J*=8.85 Hz, 1 H) 3.01 (c, *J*=7.53 Hz, 2 H) 2.65 - 2.74 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 1.41 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H)

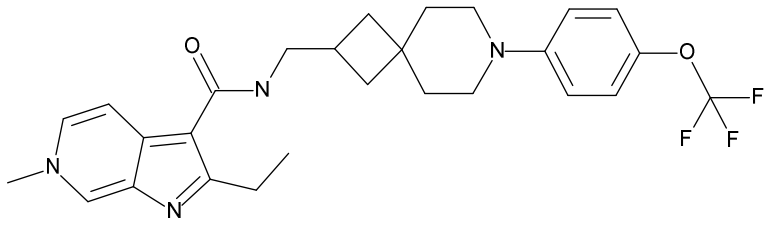
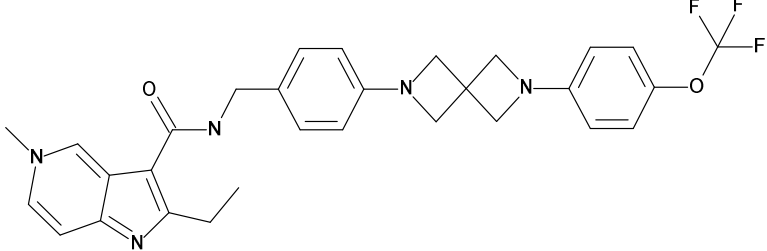
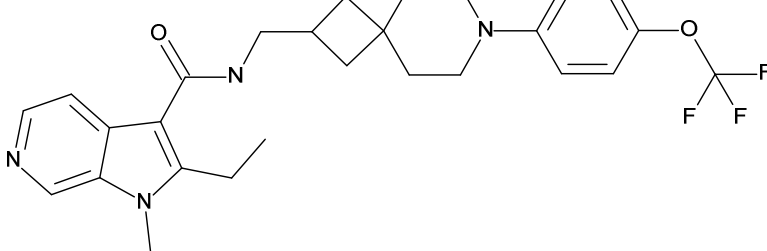
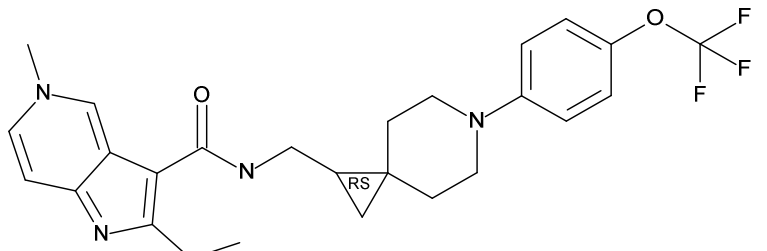
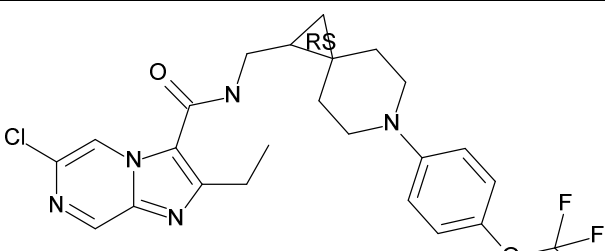
Los siguientes compuestos también se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en este documento:

N.º de compuesto	Estructura
27	
28	
29	
30	
31	
32	

N.º de compuesto	Estructura
33	
34	
35	
36	
37	

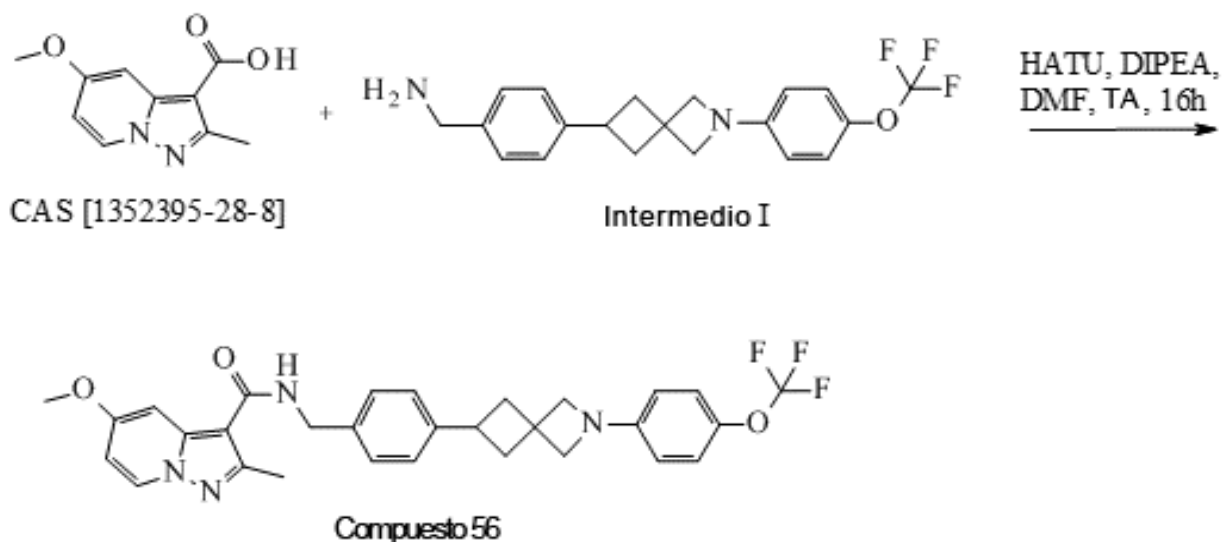
N.º de compuesto	Estructura
38	
39	
40	
41	
42	
43	

N.º de compuesto	Estructura
44	
45	
46	
47	
48	
49	

N.º de compuesto	Estructura
50	
51	
52	
53	
54	

N.º de compuesto	Estructura
55	

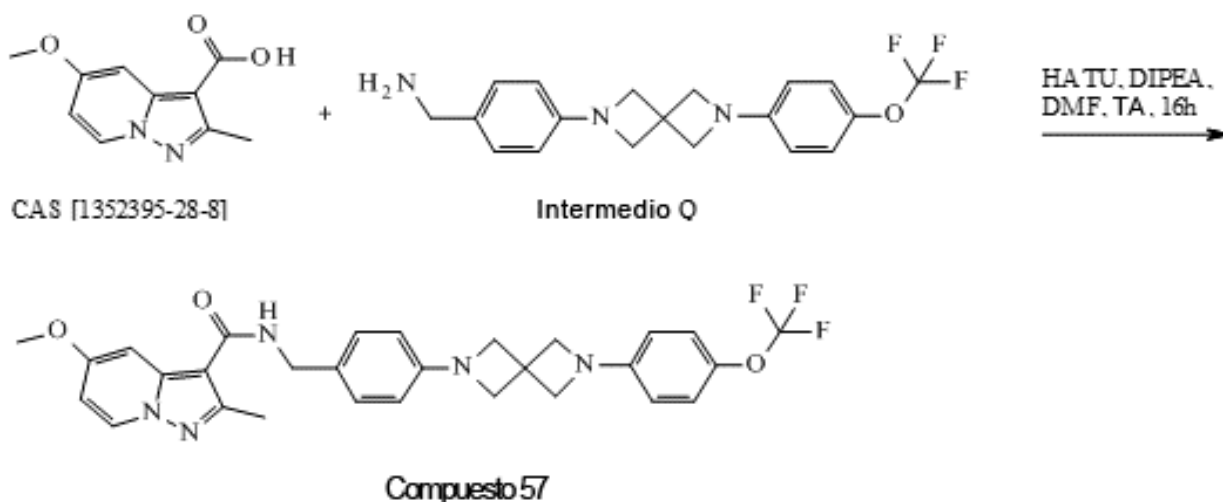
Síntesis del compuesto 56



A una solución de ácido 5-metoxi-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1352395-28-8], 0.055 g mg, 0.26 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió el intermedio I (0.08 g, 0.22 mmol), HATU (0.1 g, 0.26 mmol) y diisopropiletilamina (0.085 g, 0.66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 x 5 μ , 25 ml/min, gradiente de agua (que contiene un 0.05% de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)/acetonitrilo de 85/15 a 55/45). La fracción deseada se recogió y se evaporó para retirar el acetonitrilo al vacío. El residuo se liofilizó para dar el compuesto 56, 0.027 g, 21%.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 8.19 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.54 (dd, $J=2.4$, 7.3 Hz, 1H), 6.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.96 (s a, 1H), 4.67 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 5H), 2.41 - 2.30 (m, 2H).

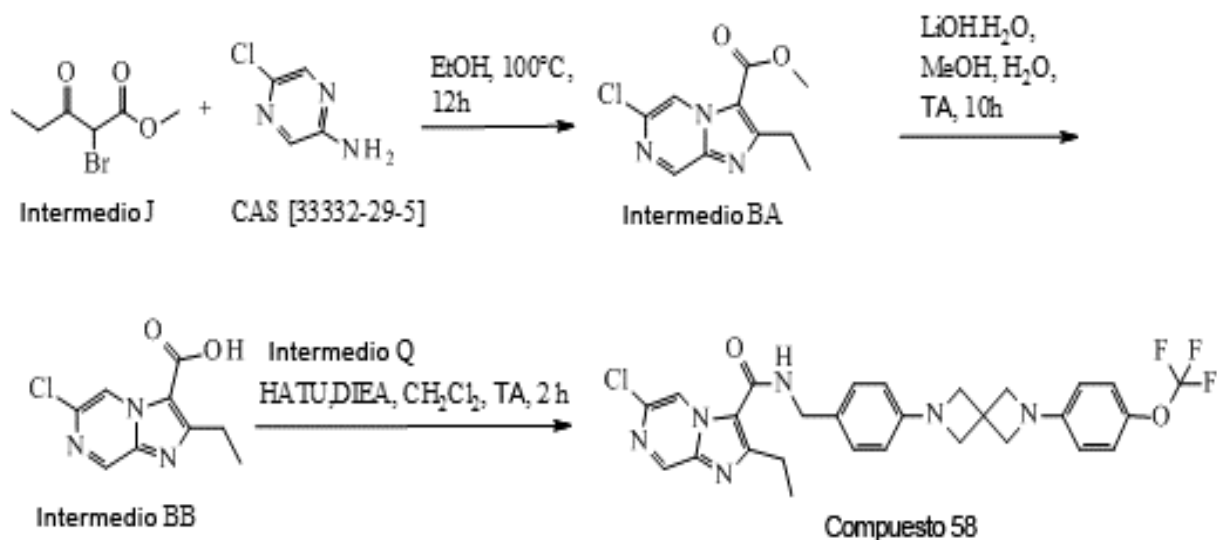
Síntesis del compuesto 57



Por consiguiente, el compuesto 57 se preparó de la misma manera que el compuesto 56 partiendo de ácido 5-metoxi-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico CAS [1352395-28-8] y el intermedio Q, produciendo 0.027 g, 21%.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 8.18 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J =2.6 Hz, 1H), 7.25 (s a, 2H), 7.09 (d, J =8.8 Hz, 2H), 6.53 (dd, J =2.6, 7.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.43 (d, J =8.8 Hz, 2H), 5.86 (s a, 1H), 4.59 (d, J =5.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 8H), 3.91 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

Síntesis del compuesto 58



Preparación del intermedio BA

Una mezcla de 2-amino-5-cloropirazina (CAS [33332-29-5], 6 g, 46.31 mmol) y el intermedio J (14.52 g, 69.47 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 100°C durante 12 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en

columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó para dar el intermedio BA, 0.81 g, 7%.

Preparación del intermedio BB

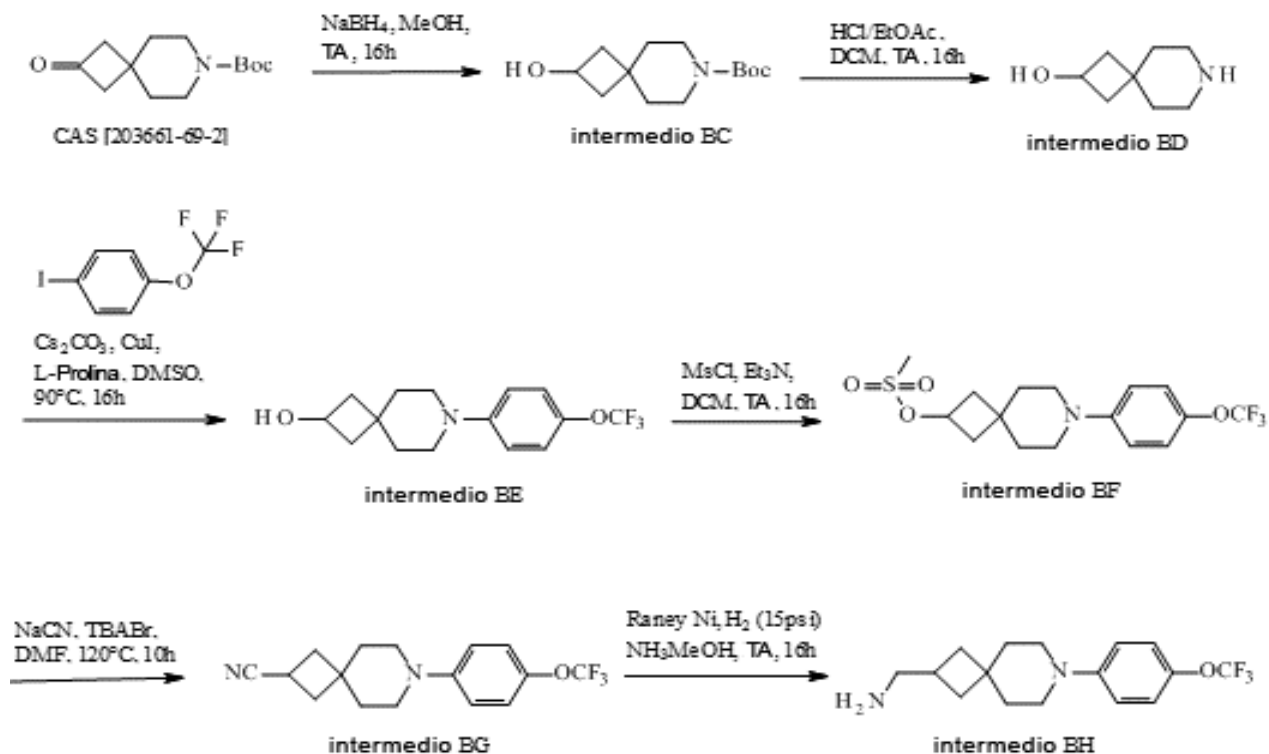
A una solución del intermedio BA (0.8 g, 3.34 mmol) en MeOH (30 ml) y agua (6 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0.7 g, 16.69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. El disolvente se retiró al vacío. La mezcla se acidificó con HCl acuoso 2 N (5 ml) a pH = 3~4. Los precipitados blancos resultantes se filtraron y se lavaron con agua (20 ml) para producir el intermedio BB, 0.65 g, 86%.

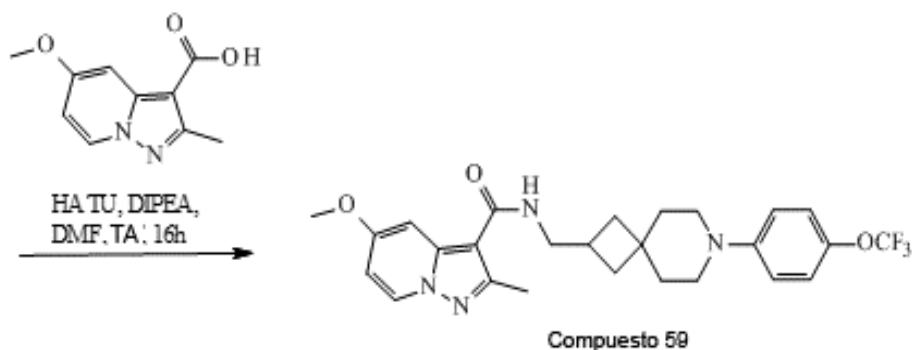
Preparación del compuesto 58

Por consiguiente, el compuesto 58 se preparó de la misma manera que el compuesto 56 partiendo del intermedio BB y el intermedio Q, produciendo 0.05 g, 29%.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 9.41 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.24 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.49 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.42 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.10(s a, 1H), 4.60 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 2H), 4.04 (d, $J=3.5\text{ Hz}$, 8H), 3.00 (c, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.42 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H)

Síntesis del compuesto 59





Preparación del intermedio BC

Se añadió borohidruro de sodio (2.13 g, 56.41 mmol) a una solución de 7-Boc-7-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (CAS [203661-69-2], 2.5 g, 10.45 mmol) en MeOH (30 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar el intermedio BC, 2.5 g, 99%.

Preparación del intermedio BD

Una solución de HCl 4 M en EtOAc (5.18 ml, 20.72 mmol) se añadió a una solución del intermedio BC (2.5 g, 10.36 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró al vacío produciendo el intermedio BD como una sal clorhidrato, 1.84 g, 100%.

Preparación del intermedio BE

A una solución de 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS [103962-05-6], 4.48 g, 15.54 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió el intermedio BD (1.84 g, 10.36 mmol), carbonato de cesio (8.44 g, 25.9 mmol), L-prolina (0.48 g, 4.14 mmol) y yoduro de cobre (0.39 g, 2.07 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 18 h en atmósfera de argón. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1) para dar el intermedio BE, 1.5 g, 48%.

Preparación del intermedio BF

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.77 ml, 9.96 mmol) a una solución del intermedio BE (1.5 g, 4.98 mmol) y trietilamina (2.78 ml, 19.91 mmol) en CH₂Cl₂

(20 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con agua (100 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 4/1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar el intermedio BF, 1.6 g, 85%.

Preparación del intermedio BG

Una mezcla del intermedio BF (1.6 g, 4.22 mmol), cianuro de sodio (0.83 g, 16.87 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0.82 g, 2.53 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 120°C durante 10 h. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 4/1). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó produciendo el intermedio BG, 1.3 g, 99%.

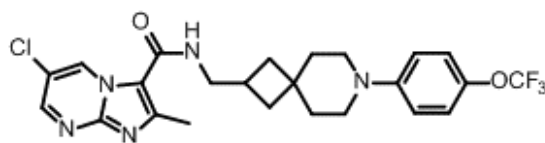
Preparación del intermedio BH

Una mezcla del intermedio BG (1.3 g, 4.19 mmol) en NH₃•MeOH (7 M en metanol, 20 ml) se hidrogenó (103.42 kPa (15 psi)) con níquel Raney (1 g) como catalizador a 25°C durante 16 horas. Después de la captación del H₂, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el intermedio BH, 1.3 g, 99%.

Preparación del compuesto 59

Por consiguiente, el compuesto 59 se preparó de la misma manera que el compuesto 56 partiendo de ácido 5-metoxi-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico CAS [1352395-28-8] y el intermedio BH, produciendo 0.048 g, 36%.

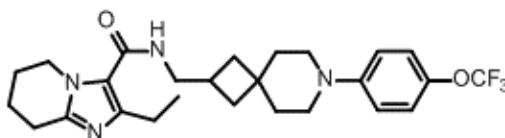
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 8.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.53 (dd, J=2.6, 7.5 Hz, 1H), 5.66 (s a, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.63 - 2.60 (m, 3H), 2.04 (t, J=10.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.62 (s a, 2H)

Síntesis del compuesto 60

Compuesto 60

Por consiguiente, el compuesto 60 se preparó de la misma manera que el compuesto 59 partiendo del intermedio L y el intermedio BH, produciendo 0.075 g, 45%.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 9.79 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.86 (s a, 1H), 3.57 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 4H), 2.61 (td, $J=8.0, 16.2$ Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.49 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

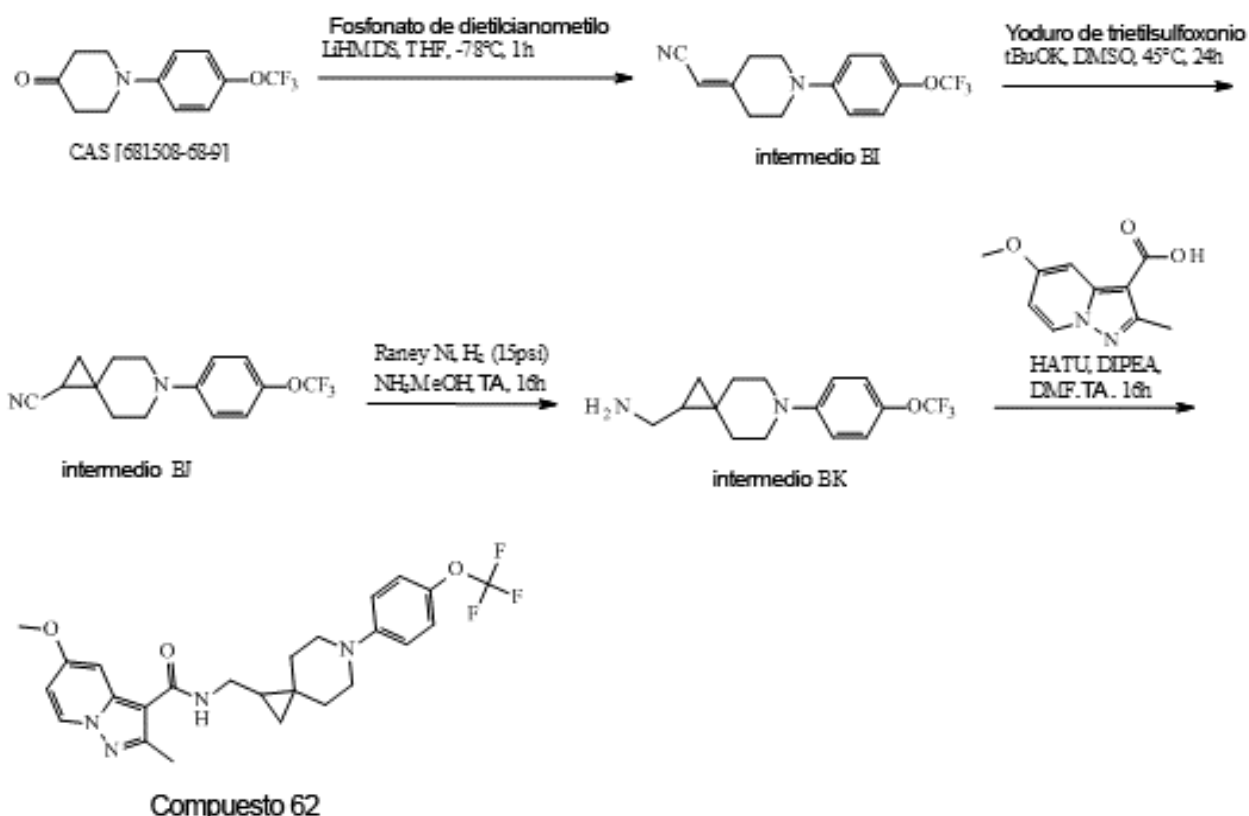
Síntesis del compuesto 61

Compuesto 61

Por consiguiente, el compuesto 61 se preparó de la misma manera que el compuesto 59 partiendo de ácido 2-etil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1529528-99-1] y el intermedio BH, produciendo 0.082 g, 65%.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 5.64 (s a, 1H), 4.20 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.47 (dd, $J=5.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.86 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.73 (c, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.55 (td, $J=7.9, 16.0$ Hz, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 4H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.7$ Hz, 3H).

Síntesis del compuesto 62



Preparación del intermedio BI

Se añadió LiHMDS (19.27 ml, 19.27 mmol) a una mezcla de fosfonato de dietilcianometilo (3.41 g, 19.27 mmol) en THF (180 ml) a -70°C bajo un flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-piperidinona (CAS [681508-68-9], 4.5 g, 17.36 mmol) a la mezcla a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C. La mezcla se inactivó con solución de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (300 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo de 0 a 1/3). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el intermedio BI, 7.8 g, 72%.

Preparación del intermedio BJ

Se añadió lentamente yoduro de trimetilsulfoxonio (5.83 g, 26.5 mmol) a una solución de *tert*-butóxido de potasio (2.97 g, 26.5 mmol) en DMSO (50 ml). La mezcla se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución del intermedio BI (6.8 g, 24.09 mmol) en DMSO (50 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó 24 horas a 45°C. Se añadió solución saturada de NH₄Cl a la mezcla y se agitó durante 0.5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa

orgánica se lavó con salmuera (70 ml), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo de 0 a 1/3). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el intermedio BJ, 4.5 g, 63%.

Preparación del intermedio BK

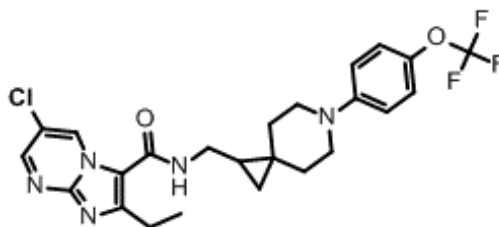
Por consiguiente, el intermedio BK se preparó de la misma manera que el intermedio BH, partiendo del intermedio BJ, produciendo 0.18 g,

Preparación del compuesto 62

Por consiguiente, el compuesto 62 se preparó de la misma manera que el compuesto 56 partiendo de ácido 5-metoxi-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico CAS [1352395-28-8] y el intermedio BK, produciendo 0.04 g, 9%.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 8.18 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J=2.4, 7.3$ Hz, 1H), 5.73 (s a, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.34 (t, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 1H), 0.67 (dd, $J=4.6, 8.2$ Hz, 1H), 0.36 (t, $J=4.9$ Hz, 1H)

Síntesis del compuesto 63

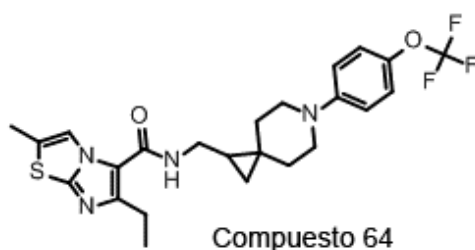


Compuesto 63

Por consiguiente, el compuesto 63 se preparó de la misma manera que el compuesto 62 partiendo del intermedio L y el intermedio BK, produciendo 0.019 g, 16%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.78 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H) 8.56 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H) 7.11 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 6.86 - 6.96 (m, 2 H) 5.92 (s a, 1 H) 3.57 (dd, $J=7.65, 5.40$ Hz, 2 H) 3.30 - 3.43 (m, 2 H) 3.09 - 3.17 (m, 2 H) 3.06 (c, $J=7.53$ Hz, 2 H) 1.90 (ddd, $J=12.92, 9.16, 3.26$ Hz, 1 H) 1.74 - 1.83 (m, 1 H) 1.63 (s a, 1 H) 1.47 (t, $J=7.65$ Hz, 3 H) 1.30 - 1.41 (m, 1 H) 0.99 - 1.10 (m, 1H) 0.71 (dd, $J=8.28, 4.77$ Hz, 1 H) 0.38 (t, $J=5.02$ Hz, 1H)

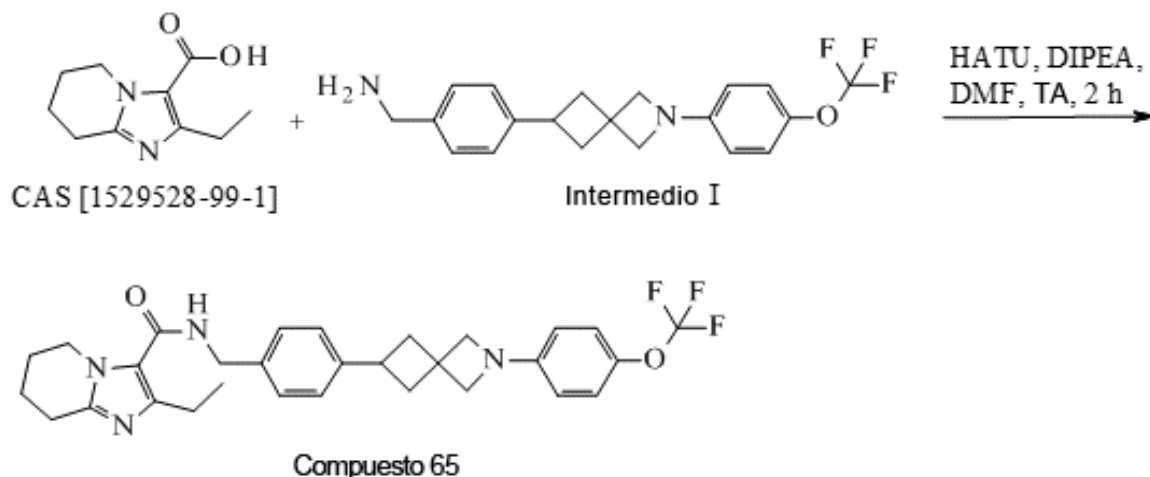
Síntesis del compuesto 64



Por consiguiente, el compuesto 64 se preparó de la misma manera que el compuesto 62 partiendo de ácido 6-etil-2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico CAS [1131613-58-5] y el intermedio BK, produciendo 0.048 g, 32%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.95 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 6.91 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 5.72 (s, 1H) 3.45 - 3.58 (m, 2 H) 3.34 (t, J=13.05 Hz, 2 H) 3.07 - 3.18 (m, 2H) 2.89 (c, J=7.53 Hz, 2 H) 2.43 (d, J=1.51 Hz, 3 H) 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 1.69 - 1.80 (m, 1 H) 1.63 (s, 1 H) 1.38 (t, J=7.65 Hz, 3 H) 1.30 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 0.97 - 1.07 (m, 1 H) 0.68 (dd, J=8.91, 4.39 Hz, 1 H) 0.35 (t, J=4.89 Hz, 1 H)

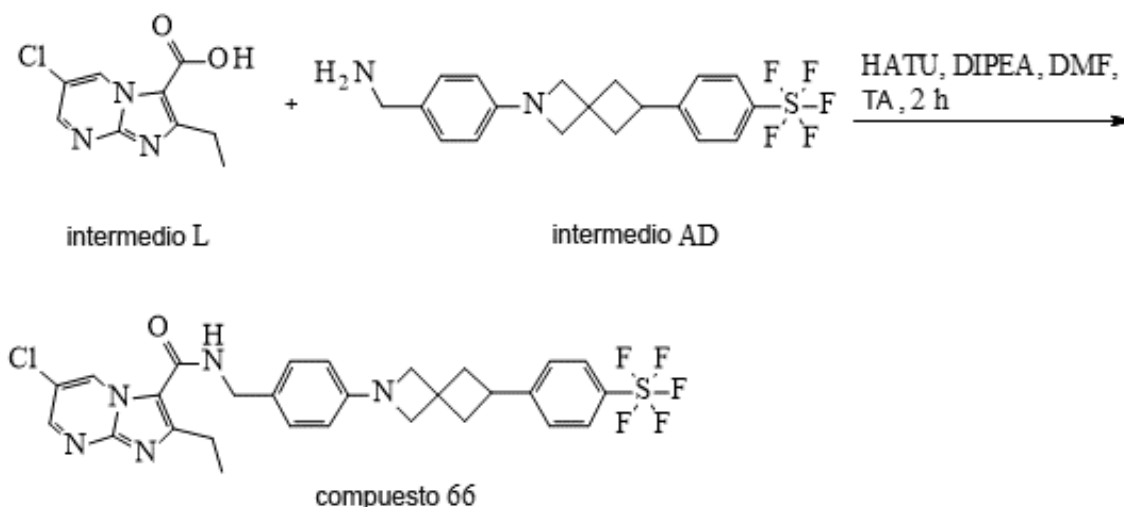
Síntesis del compuesto 65



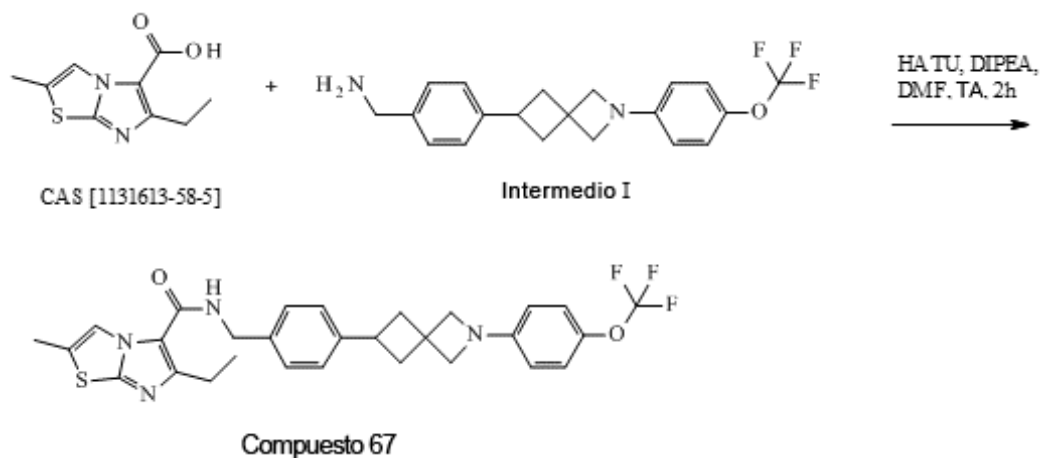
Una solución de ácido 2-etil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1529528-99-1], 0.18 g, 0.41 mmol), HATU (0.204 g, 0.54 mmol), diisopropiletilamina (0.139 g, 1.08 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se añadió el intermedio I (0.15 g, 0.41 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Waters Xbridge Prep OBD (eluyente: 0.05% de agua con amoníaco/acetonitrilo de 25/75 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 65, 0.035 g, 29%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.27 - 7.31 (m, 2 H) 7.19 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 7.06 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 6.37 - 6.42 (m, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 4.58 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 4.23 (t, J=5.77 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.79 (s, 2 H) 3.47 (quin, J=8.72 Hz, 1 H) 2.86 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 2.71 (c, J=7.70 Hz, 2 H) 2.61 - 2.68 (m, 2 H) 2.31 - 2.39 (m, 2 H) 1.83 - 2.00 (m, 4 H) 1.25 (t, J=7.65 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 66

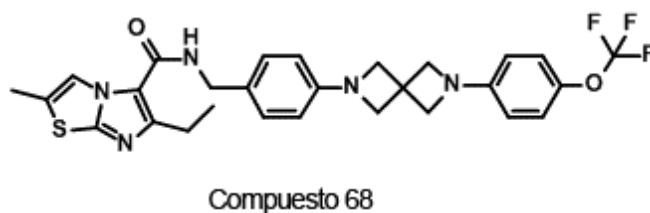


Una mezcla del intermedio L (0.011 g, 0.049 mmol), el intermedio AD (0.02 g, 0.049 mmol), HATU (0.024 g, 0.063 mmol) y diisopropiletilamina (0.032 g, 0.245 mmol) en diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se le añadió acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Phenomenex Gemini C18 250 x 21.2 mm x 5 µm (eluyente: agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)/metanol de 25/75 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 66, 0.011 g, 37%.

Síntesis del compuesto 67

Una mezcla de ácido 6-etil-2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (CAS [1131613-58-5], 0.038 g, 0.18 mmol), HATU (0.082 g, 0.22 mmol), y diisopropiletilamina (0.056 g, 0.43 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se añadió el intermedio I (0.06 g, 0.17 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Phenomenex Gemini (agua (0.05% de HCl)/ACN de 60/40 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 67, 0.036 g, 33%.

^1H RMN (400MHz, CLOROFORMO- d) δ = 7.98 (s, 1H), 7.28 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.96 (s a, 1H), 4.62 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.45 (quin, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.84 (c, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 3H)

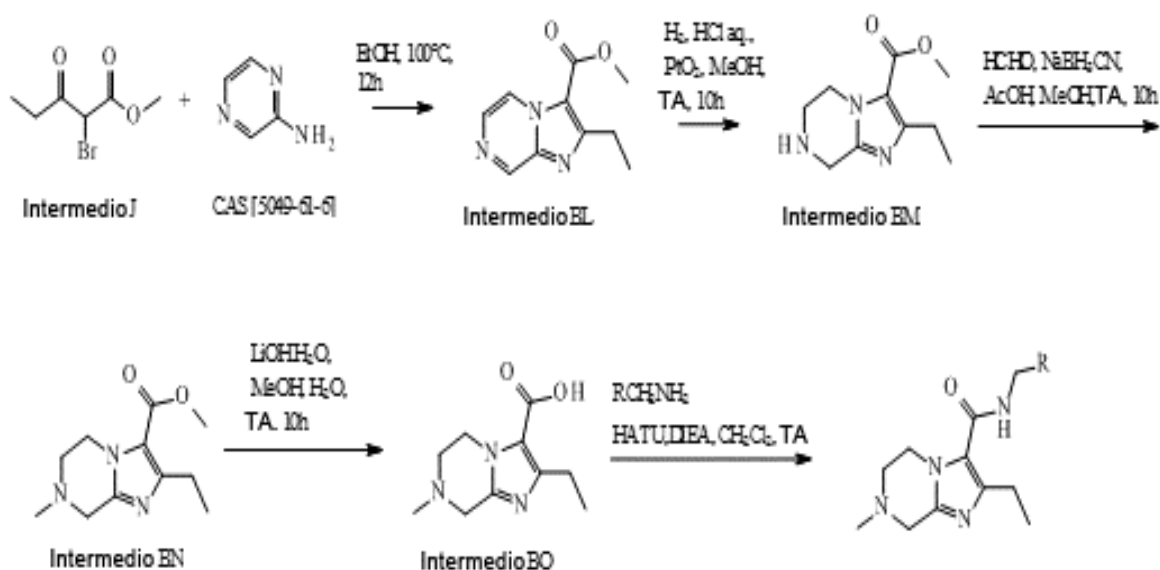
Síntesis del compuesto 68

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.512 ml; 2.98 mmol) y HATU (0.588 g; 1.55 mmol) a una solución de ácido 6-etil-2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (CAS [1131613-58-5], 0.25 g, 1.19 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, antes de la adición del intermedio Q (0.432 g, 1.19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (dos veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar 1.1 g como un aceite pardo. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH normal 30 μm , 40 g Interchim, carga en seco (celite®), gradiente de la fase móvil: de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 a 95:5) para obtener 0.203 g como una espuma blanquecina que se trituró en Et_2O , se filtró y se secó a alto vacío para dar 0.151 g del compuesto 68 como un sólido blanquecino (23%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz, 4 H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 4 H) 4.00 (s, 4 H), 2.84 (c, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

Síntesis del compuesto 69, el compuesto 70 y el compuesto 71



Preparación del intermedio BL

Una mezcla de 2-aminopirazina (CAS [5049-61-6], 12 g, 126.18 mmol) y el intermedio J (39.6 g, 189.27 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 100°C durante 12 h. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1~1/1). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó para dar el intermedio BL, 2 g, 8%.

Preparación del intermedio BM

A una solución del intermedio BL (5 g, 24.36 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió dióxido de platino (500 mg) en atmósfera de N_2 , seguido de la adición de una

gota con HCl. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (103.42 kPa (15 psi)) a 25°C durante 10 horas. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite® y la capa se lavó con metanol (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad para dar el intermedio BM, 5 g, 98%.

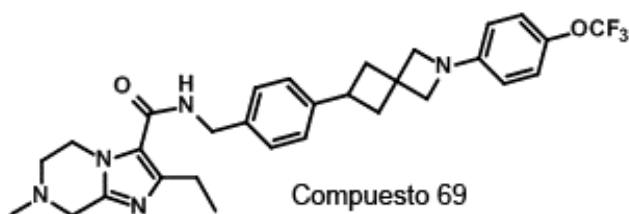
Preparación del intermedio BN

A una solución del intermedio BM (5 g, 23.89 mmol) en MeOH (75 ml) se le añadió solución acuosa de formaldehído (9.7 g, 119.47 mmol, 37%) a 0°C, seguido de la adición de borocianohidruro de sodio (7.5 g, 119.47 mmol) y una gota de ácido acético (0.2 ml). Entonces, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió gota a gota solución al 10% de NH₄Cl (25 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 15:1 a 10:1) para dar el intermedio BN, 1.3 g, 24%.

Preparación del intermedio BO

A una solución del intermedio BN (0.55 g, 2.46 mmol) en MeOH (25 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0.52 g, 12.32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. El disolvente se retiró al vacío a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (DuraShell 150 x 25 mm x 5 µm, 25 ml/min, agua (que contenía 0.05% de HCl)/acetonitrilo de 100/0 a 70/30). La fracción deseada se recogió y se evaporó para retirar el acetonitrilo al vacío. El residuo se liofilizó para dar el intermedio BO, 0.4 g, 78%.

Preparación del compuesto 69

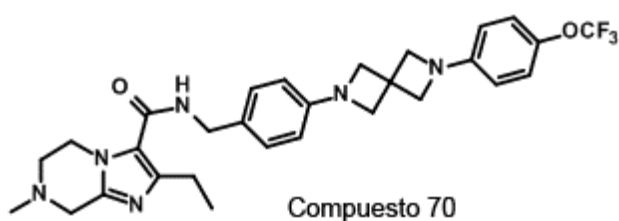


Una solución del intermedio BO (0.04 g, 0.19 mmol), HATU (0.095 g, 0.25 mmol), diisopropiletilamina (0.064 g, 0.5 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se añadió el intermedio I (0.069 g, 0.19 mmol) a la mezcla y la

mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Waters Xbridge Prep OBD (eluyente: 0.05% de agua con amoníaco/acetonitrilo de 50/50 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 69, 0.053 g, 50%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.27 - 7.31 (m, 2 H) 7.17 - 7.22 (m, 2 H) 7.06 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 6.37 - 6.42 (m, 2 H) 5.94 (s a, 1 H) 4.58 (d, $J=5.52$ Hz, 2 H) 4.32 (t, $J=5.65$ Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.79 (s, 2 H) 3.65 (s, 2 H) 3.39 - 3.53 (m, 1 H) 2.80 (t, $J=5.65$ Hz, 2 H) 2.72 (c, $J=7.70$ Hz, 2 H) 2.61 - 2.68 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.29 - 2.40 (m, 2 H) 1.26 (t, $J=7.53$ Hz, 3 H)

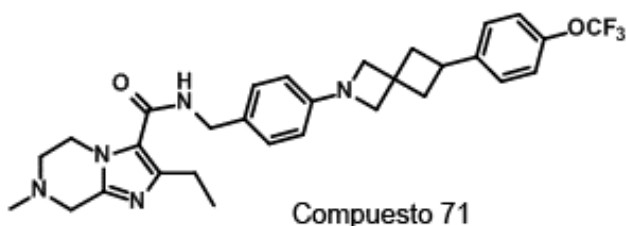
Preparación del compuesto 70



Por consiguiente, el compuesto 70 se preparó de la misma manera que el compuesto 69 partiendo del intermedio BO y el intermedio Q, produciendo 0.06 g, 50%.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.45 (dd, $J=8.5, 17.8$ Hz, 4H), 5.85 (s a, 1H), 4.50 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.04 (s, 8H), 3.65 (s, 2H), 2.80 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.70 (c, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

Preparación del compuesto 71

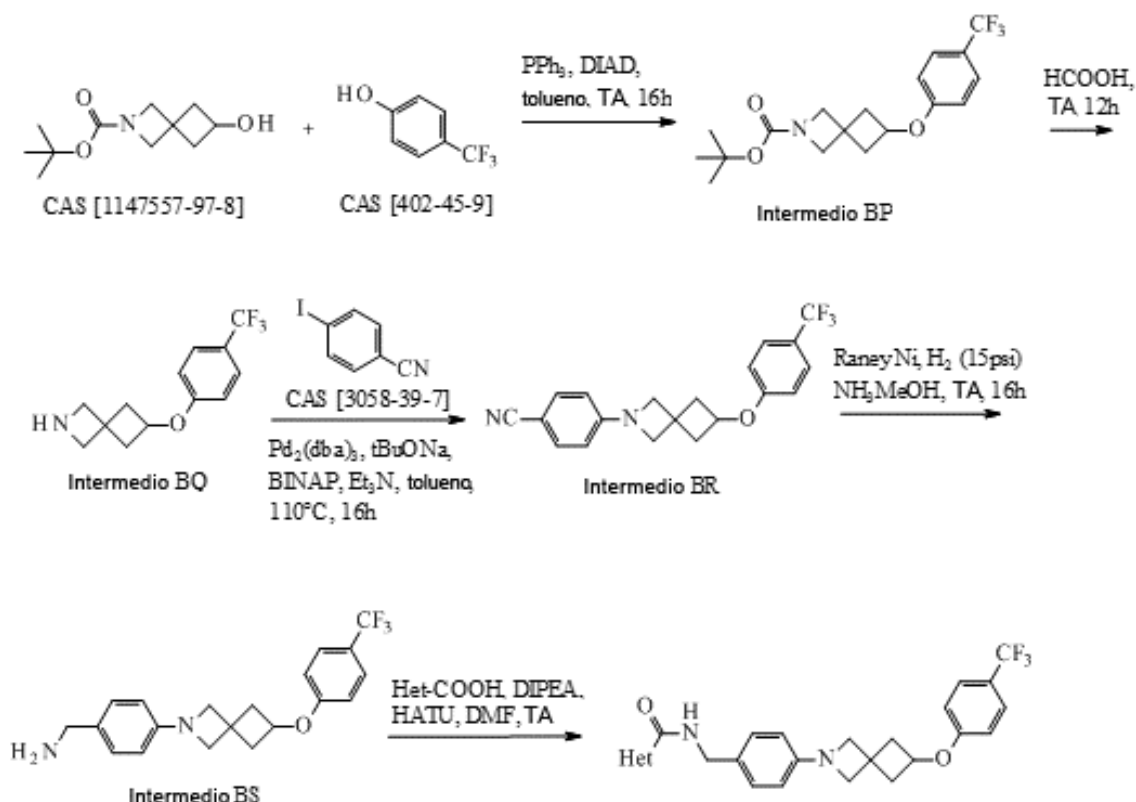


Por consiguiente, el compuesto 71 se preparó de la misma manera que el compuesto 69 partiendo del intermedio BO y el intermedio V, produciendo 0.035 g, 38%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.10 - 7.23 (m, 6 H) 6.45 (d, $J=7.94$ Hz, 2 H) 5.83 (s a, 1 H) 4.48 (d, $J=5.29$ Hz, 2 H) 4.32 (t, $J=5.51$ Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.80 (s, 2 H) 3.64 (s, 2 H) 3.43 - 3.50 (m, 1 H) 2.79 (t, $J=5.51$ Hz, 2 H) 2.67 (dt,

$J=15.33, 7.99\text{Hz}, 4\text{ H}$ 2.47 (s, 3 H) 2.28 - 2.39 (m, 2 H) 1.23 (t, $J=7.50\text{ Hz}$, 3 H)

Síntesis del compuesto 72, el compuesto 73 y el compuesto 74



Preparación del intermedio BP

Se añadió DIAD (1.40 g, 6.92 mmol) en tolueno (10 ml) a una solución de 6-hidroxi-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS [1147557-97-8], 1.2 g, 5.63 mmol), 4-(trifluorometil)fenol (CAS [402-45-9], 1.10 g, 6.75 mmol) y trifenilfosfina (2.31 g, 8.80 mmol) en tolueno (40 ml) a 0°C bajo un flujo de N_2 . La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 1/0 a 3/1). La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el intermedio BP, 2 g, 99%.

Preparación del intermedio BQ

Una mezcla del intermedio BP (2 g, 5.60 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar el intermedio BQ, 1.4 g, 97%.

Preparación del intermedio BR

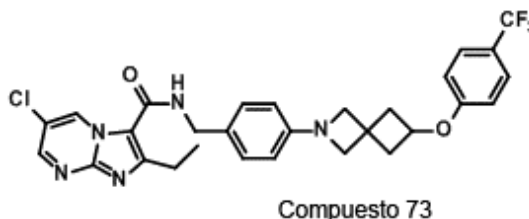
Una solución del intermedio BQ (1.4 g, 5.44 mmol), 4-yodobenzonitrilo (CAS

[3058-39-7], 0.99 g, 5.44 mmol), BINAP (0.203 g, 0.33 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1 g, 0.11 mmol), *tert*-butóxido de sodio (1.57 g, 16.33 mmol) y trietilamina (0.38 ml) en tolueno (50 ml) se agitó durante una noche a 110°C bajo un flujo de N_2 . La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo de 0 a 1/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el intermedio BR, 1.8 g, 92%.

Preparación del intermedio BS

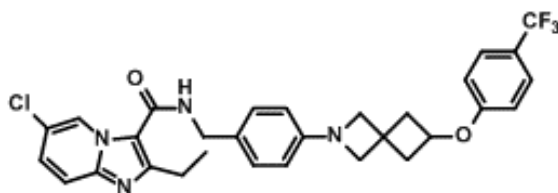
Una mezcla del intermedio BR (0.2 g, 0.56 mmol) en amoníaco 7 N en metanol (20 ml) se hidrogenó con níquel Raney (20 mg) como catalizador a 25°C (103.42 kPa (15 Psi)) durante 16 horas. Después de la captación del H_2 , el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el intermedio BS, 0.2 g, 99%.

Preparación del compuesto 73



Una solución del intermedio L (0.112 g, 0.25 mmol), HATU (0.122 g, 0.32 mmol), diisopropiletilamina (0.083 g, 0.65 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se añadió el intermedio BS (0.09 g, 0.25 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Phenomenex Gemini (eluyente: 0.05% de agua con amoníaco/acetonitrilo de 35/65 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 73, 0.016 g, 11%.

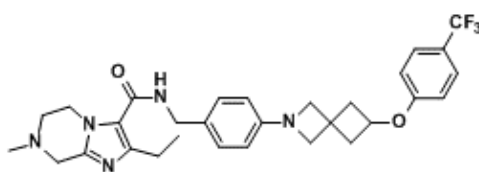
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.83 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H) 8.47 - 8.60(m, 1 H) 7.53 (d, $J=8.38$ Hz, 2 H) 7.22 (d, $J=7.94$ Hz, 2 H) 6.86 (d, $J=8.38$ Hz, 2 H) 6.45 (d, $J=8.38$ Hz, 2 H) 6.05 (s a, 1 H) 4.63 - 4.71 (m, 1 H) 4.58 (d, $J=5.29$ Hz, 2H) 3.95 (s, 2 H) 3.90 (s, 2 H) 2.98 (c, $J=7.50$ Hz, 2 H) 2.76 - 2.84 (m, 2 H) 2.39 -2.47 (m, 2 H) 1.42 (t, $J=7.50$ Hz, 3 H)

Preparación del compuesto 72

Compuesto 72

Por consiguiente, el compuesto 72 se preparó de la misma manera que el compuesto 73 partiendo de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1216142-18-5] y el intermedio BS, produciendo 0.035 g, 28%.

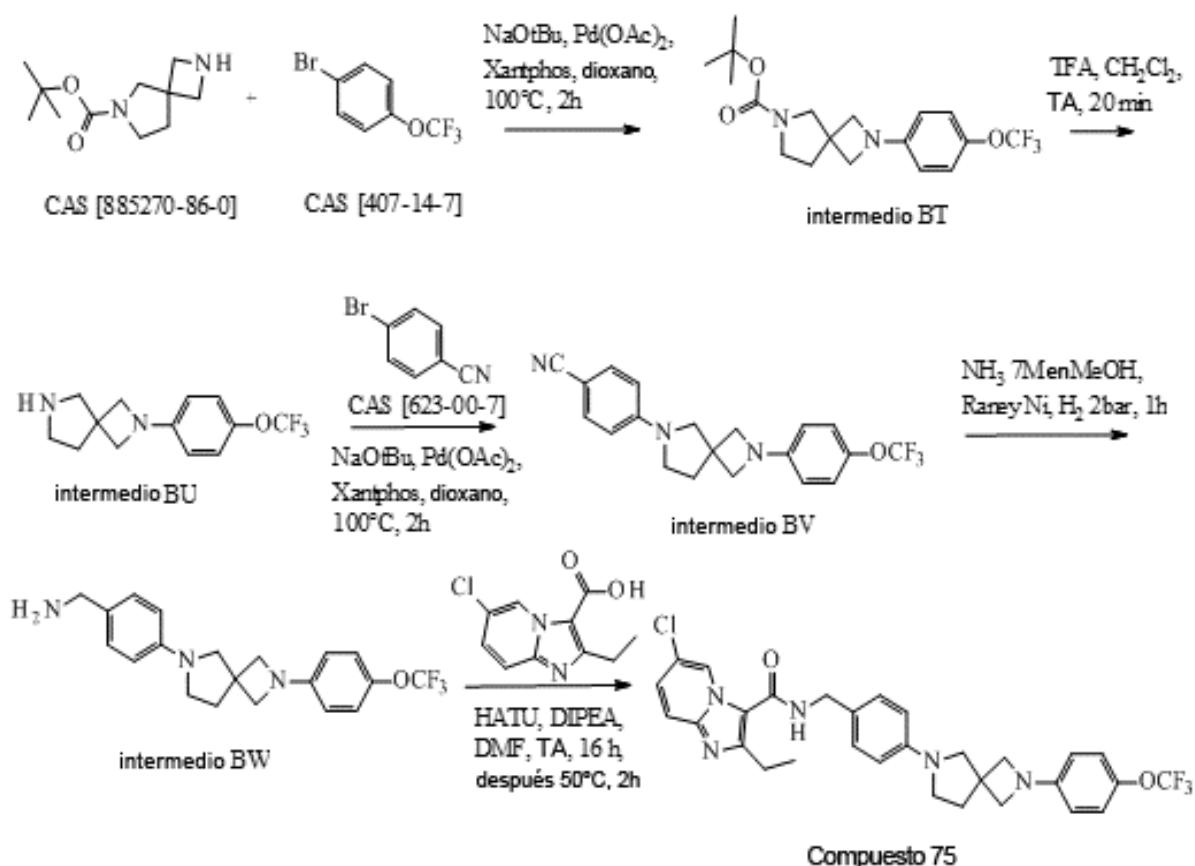
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.52 (s, 1 H) 7.53 (d, $J=8.38$ Hz, 3 H) 7.29 (dd, $J=9.48, 1.98$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=8.38$ Hz, 2 H) 6.86 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 6.46 (d, $J=8.38$ Hz, 2 H) 5.99 (s, 1 H) 4.64 - 4.70 (m, 1 H) 4.58 (d, $J=5.29$ Hz, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 3.90 (s, 2 H) 2.94 (c, $J=7.50$ Hz, 2 H) 2.80 (ddd, $J=10.47, 6.95, 2.87$ Hz, 2 H) 2.43 (ddd, $J=10.25, 6.73, 3.31$ Hz, 2 H) 1.38 (t, $J=7.50$ Hz, 3 H)

Preparación del compuesto 74

Compuesto 74

Por consiguiente, el compuesto 74 se preparó de la misma manera que el compuesto 73 partiendo del intermedio BO y el intermedio BS, produciendo 0.064 g, 70%.

Síntesis del compuesto 75



Preparación del intermedio BT

En un reactor Shlenck, una solución de 6-Boc-2,6-diazaespiro[3.4]octano (CAS [885270-86-0], 0.5 g, 2.36 mmol), 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS [407-14-7], 525 μl , 3.53 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0.453 g, 4.71 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se purgó con N_2 . Entonces, se le añadieron acetato de paladio (II) (52.9 mg, 0.236 mmol) y Xantphos (0.136 g, 0.236 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla se filtró combinada sobre una capa de Celite®. La torta se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío para dar 1.2 g como un sólido pardo. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 50 g, Merck, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: heptano/EtOAc de 95/5 a 60/40) para dar 0.756 g del intermedio BT como un sólido blanquecino (80%).

Preparación del intermedio BU

A una solución del intermedio BT (0.706 g, 1.90 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (7.25 ml, 94.7 mmol) (la mezcla de reacción se vuelve parda) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se vertió en una solución sat. de NaHCO_3 . Las capas se separaron y se extrajo la capa

acuosa con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se retiraron por filtración y se evaporaron al vacío para dar un aceite pardo que se trituró en Et_2O y se retiró por filtración para dar 0.519 g del intermedio BU como un polvo blanquecino (98%).

Preparación del intermedio BV

En un tubo precintado, una solución del intermedio BU (0.5 g, 1.84 mmol), 4-bromobenzonitrilo (CAS [623-00-7], 0.5 g, 2.76 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0.53 g, 5.51 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se purgó con N_2 . Entonces, se le añadieron acetato de paladio (II) (0.041 g, 0.184 mmol) y Xantphos (0.106 g, 0.184 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró sobre una capa de Celite® y la torta se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite pardo. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 40 g, Grace, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: heptano/EtOAc de 95/5 a 50/50) para dar 0.429 g de un aceite amarillo (que cristalizó después de un periodo de reposo). El aceite se purificó por fase inversa (fase estacionaria: YMC-actus Triart-C18 10 μm 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de $(\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ac. 0.2%)/CAN de 50/50 a 0/100) para dar 0.328 g del intermedio BV como un sólido amarillo (48%).

Preparación del intermedio BW

En un autoclave, a una solución del intermedio BV (0.28 g, 0.75 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (7.8 ml) se le añadió níquel Raney y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a 200 kPa (2 bar) durante 1 h. La mezcla se filtró sobre una capa de Celite® y la torta se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó al vacío para dar un sólido negro que se solubilizó en EtOAc, se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar 0.244 g del intermedio BW como un sólido blanco (86%).

Preparación del compuesto 75

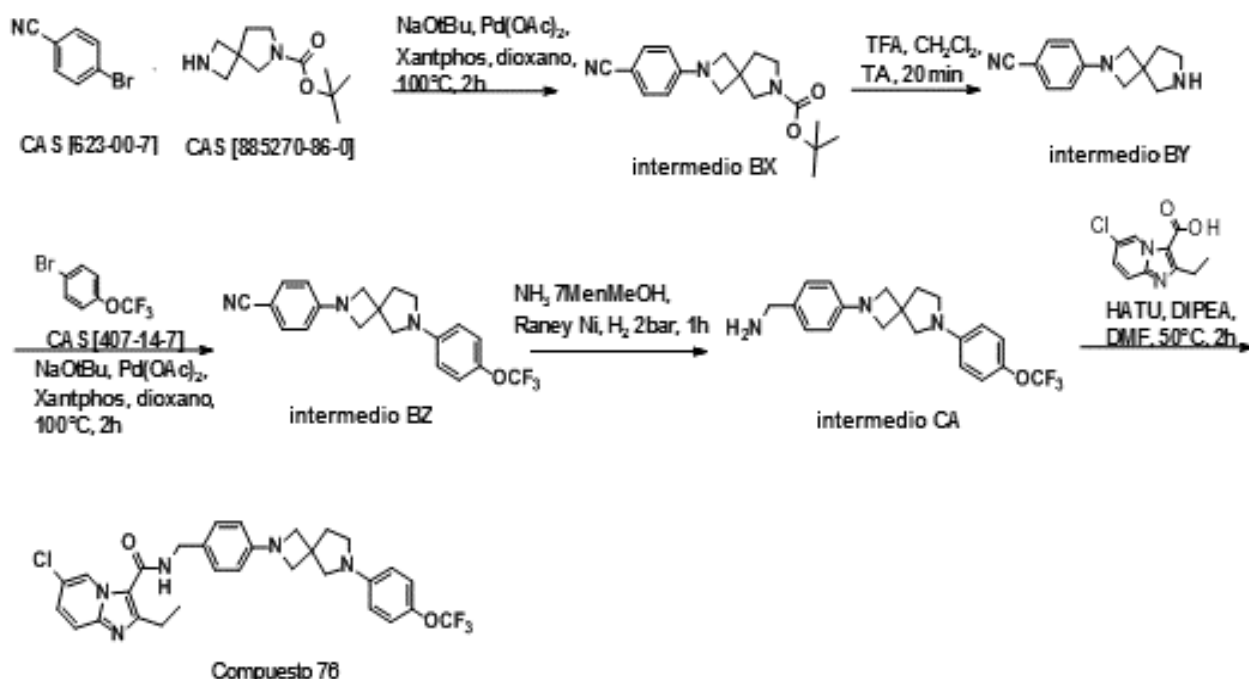
Una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.155 g, 0.647 mmol), el intermedio BW (0.244 g, 0.647 mmol), HATU (0.271 g, 0.712 mmol) y diisopropiletilamina (0.286 ml, 1.68 mmol) en DMF (6.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó al vacío para dar 980 mg de un aceite negro. El residuo se purificó por LC preparativa

(SiOH irregular, 15-40 μm , 50 g, Merck, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: heptano/EtOAc de 95/5 a 50/50) para dar 0.254 g del residuo como un sólido amarillo.

El residuo se purificó por fase inversa (C18 esférica, 25 μm , 40 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil (NH_4HCO_3 ac. 0.2%)/MeCN de 30/70 a 0/100) para dar un sólido blanco que se trituró en pentano, se retiró por filtración y se evaporó al vacío (50°C, 16 h) produciendo 0.156 g del compuesto 75 como un sólido blanco (41%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.06 (s, 1 H), 8.35 (t a, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.20 (d a, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.16 (d a, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.53 (d a, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.49 (d a, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.82 (s, 4 H), 3.46 (s, 2 H), 3.25 - 3.29 (m, 2 H), 2.96 (c, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 76



Preparación del intermedio BX

Por consiguiente, el intermedio BX se preparó de la misma manera que el intermedio BT partiendo de 6-Boc-2,6-diazaespiro[3.4]octano CAS [885270-86-0] y 4-bromobenzonitrilo CAS [623-00-7] produciendo 0.673 g, 84%.

Preparación del intermedio BY

Por consiguiente, el intermedio BY se preparó de la misma manera que el intermedio BU partiendo del intermedio BX, produciendo 0.312 g, 80%.

Preparación del intermedio BZ

Por consiguiente, el intermedio BZ se preparó de la misma manera que el intermedio BV partiendo del intermedio BY y 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno CAS [407-14-7] produciendo 0.369 g, 73%.

Preparación del intermedio CA

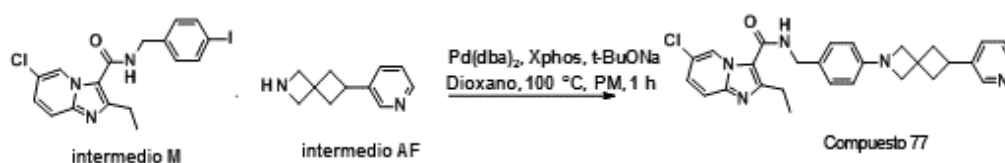
Por consiguiente, el intermedio CA se preparó de la misma manera que intermedio BW partiendo del intermedio BZ, produciendo 0.2 g, 56%.

Preparación del compuesto 76

Por consiguiente, el compuesto 76 se preparó de la misma manera que el compuesto 75 partiendo de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1216142-18-5] y el intermedio CA, produciendo 0.078 g, 30%.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.07 (s, 1 H), 8.41 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J = 9.6, 1.7$ Hz, 1 H), 7.21 (m, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.15 (d a, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 6.46 (m, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 4 H), 3.47 (s, 2 H), 3.30 - 3.33 (m, 2 H), 2.97 (c, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H)

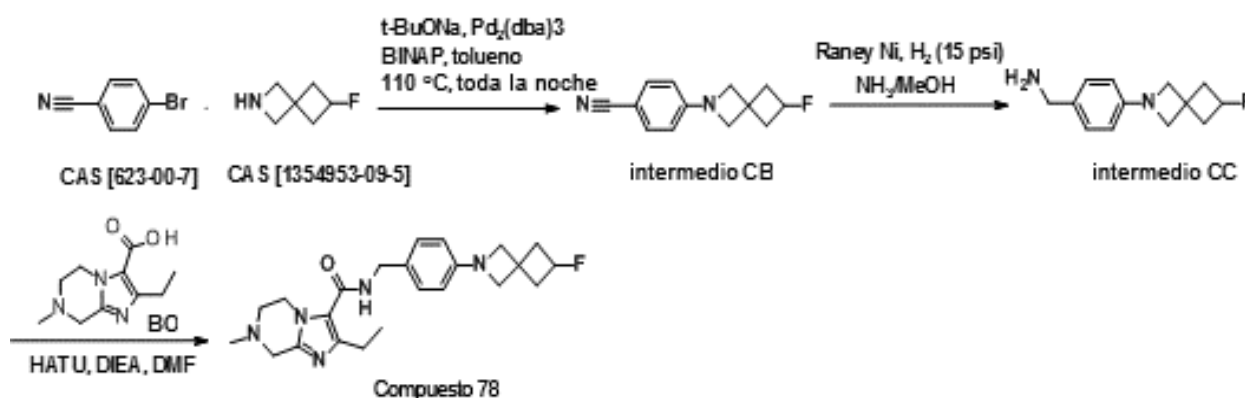
Síntesis del compuesto 77



Una solución del intermedio AF (0.1 g, 0.574 mmol), el intermedio M (0.28 g, 0.631 mmol), X-phos (0.033 g, 0.069 mmol), Pd(dba) $_2$ (0.02 g, 0.034 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0.221 g, 2.30 mmol) en dioxano (4 ml) se irradió bajo microondas a 100°C durante 1 hora en atmósfera de N $_2$. La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini (eluyente: agua con NH $_3$ /acetonitrilo de 45/55 a 45/55). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 77, 0.0076 g, 3%.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 9.53 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 8.47 (s, 2H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.30 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 7.28 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1H) 7.23 (s, 1 H) 6.47 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 5.99 (s, 1 H) 4.59 (d, $J=5.27$ Hz, 2 H) 4.04(s, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 3.50 (t, $J=8.78$ Hz, 1 H) 2.95 (c, $J=7.53$ Hz, 2 H) 2.63 - 2.75(m, 2 H) 2.30 - 2.44 (m, 2 H) 1.39 (t, $J=7.65$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 78



Preparación del intermedio CB

Una solución de 2-fluoro-6-azaespiro[3.3]heptano (CAS [1354953-09-5], 0.8 g, 6.95 mmol), 4-bromobenzonitrilo (CAS [623-00-7], 1.265 g, 6.95 mmol), BINAP (0.26 g, 0.42 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.127 g, 0.14 mmol), *terc*-butóxido de sodio (2 g, 20.84 mmol) y trietilamina (0.48 ml) en tolueno (50 ml) se agitó durante una noche a $110^\circ C$ bajo un flujo de N_2 . La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (300 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo de 0 a 1/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el intermedio CB, 1 g, 66%.

Preparación del intermedio CC

Una mezcla del intermedio CB (0.45 g, 2.08 mmol) en amoníaco 7 M en MeOH (20 ml) se hidrogenó con níquel Raney (40 mg) como catalizador a $25^\circ C$ (H_2 , 103.42 kPa (15 psi)) durante 16 horas. Después de la captación del H_2 , el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el intermedio CC, 0.45 g, 98%.

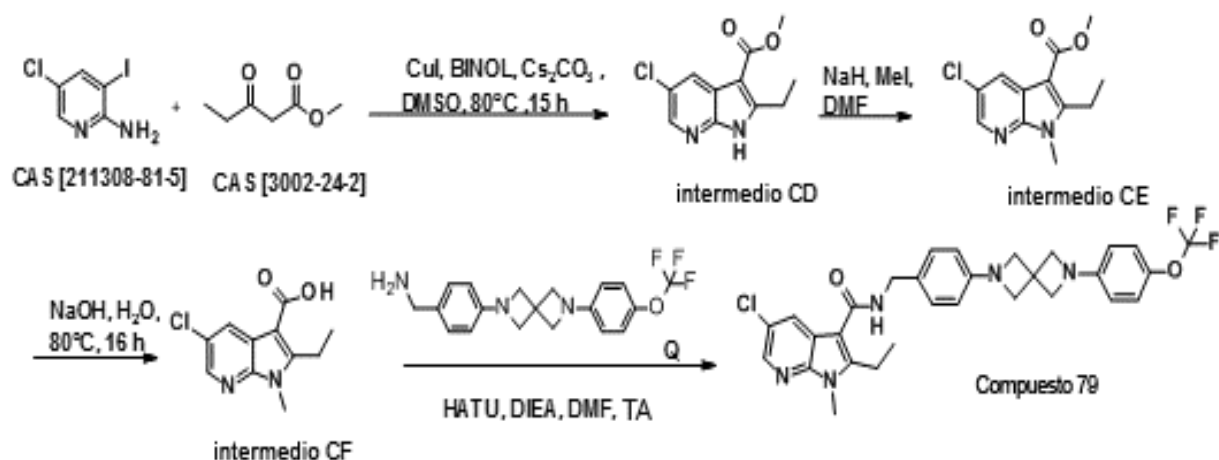
Preparación del compuesto 78

Una solución del intermedio BO (0.048 g, 0.23 mmol), HATU (0.112 g, 0.3 mmol), diisopropiletilamina (0.076 g, 0.59 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 30 minutos a $25^\circ C$. Se añadió el intermedio CC (0.05 g, 0.23 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas a $25^\circ C$. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Phenomenex Gemini (eluyente: 0.05% de agua con amoníaco/metanol de 30/70 a 0/100). Las fracciones deseadas se

recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 78, 0.0134 g, 14%.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.18 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 6.38 - 6.45 (m, 2 H) 5.83 (s a, 1 H) 4.86 - 5.09 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=5.52 Hz, 2 H) 4.31 (t, *J*=5.65 Hz, 2 H) 3.88 (s, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 3.64 (s, 2 H) 2.79 (t, *J*=5.52 Hz, 2 H) 2.67 - 2.71 (m, 2 H) 2.60 - 2.67 (m, 2 H) 2.38 - 2.50 (m, 5 H) 1.22 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 79



Preparación del intermedio CD

Una mezcla de 5-cloro-3-yodopiridin-2-amina (CAS [211308-81-5], 4 g, 15.72 mmol), 2,4-hexadiona (CAS [3002-24-2], 4.50 g, 34.58 mmol), carbonato de cesio (5.12 g, 15.71 mmol), BINOL (900.20 mg, 3.14 mmol) y yoduro de cobre (299.39 mg, 1.57 mmol) en DMSO (50 ml) se agitó durante 15 horas bajo un flujo de N₂. Se añadieron salmuera y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano de 0 a 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el intermedio CD, 2.5 g, 67%.

Preparación del intermedio CE

Se añadió hidruro de sodio (0.354 g, 8.85 mmol) a una solución del intermedio CD (2.2 g, 7.38 mmol) en THF (40 ml) a 0°C. Después de agitarla durante 30 minutos, se le añadió yoduro de metilo (1.26 g, 8.85 mmol). La mezcla se calentó hasta 25°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua enfriada en hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna

sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo de 0 a 1/3). El filtrado se concentró para dar el intermedio CE, 1.6 g, 86%.

Preparación del intermedio CF

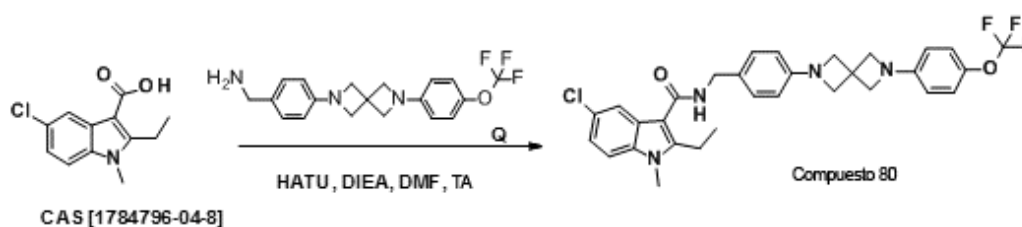
Una mezcla del intermedio CE (1.6 g, 6.33 mmol) en solución acuosa de hidróxido de sodio (5 g, 62.51 mmol, 50% en H₂O) se agitó durante una noche a 80°C. La cromatografía en capa fina (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo = 1/3) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró. La mezcla se extrajo con éter metil terc-butílico (25 ml x 2). Las capas acuosas se extrajeron con solución (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/3) (2 x 50 ml). Las capas acuosas se ajustaron con HCl 1 N hasta que el pH fue 4. El residuo se filtró y se concentró para dar el intermedio CF, 1.3 g, 86%.

Preparación del compuesto 79

Una solución del intermedio CF (0.06 g, 0.25 mmol), HATU (0.123 g, 0.33 mmol), diisopropiletilamina (0.08 g, 0.62 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se añadió el intermedio Q (0.1 g, 0.28 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini (eluyente: 0.05% de amoníaco/metanol de 40/60 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 79, 0.052 g, 36%.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.22 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 7.91 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 7.28 (s, 2 H) 7.08 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 6.49 (d, *J*=8.38 Hz, 2 H) 6.42 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 4.59 (d, *J*=5.29 Hz, 2 H) 4.04 (d, *J*=2.21 Hz, 7H) 3.83 (s, 3 H) 3.21 (c, *J*=7.50 Hz, 2 H) 1.33 (t, *J*=7.72 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 80

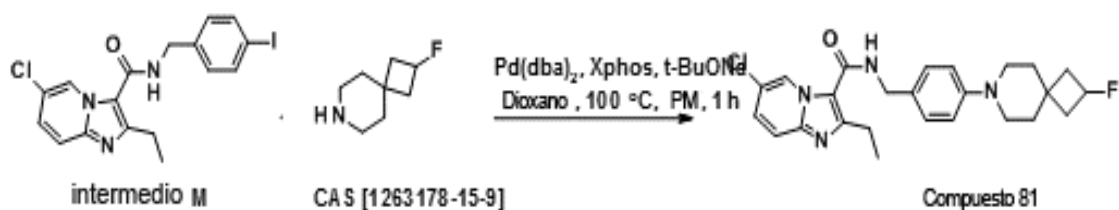


Una solución de ácido 5-cloro-2-etil-1-metilindol-3-carboxílico (CAS [1784796-04-8], 0.131 g, 0.55 mmol), HATU (0.272 g, 0.72 mmol), diisopropiletilamina (0.185 g, 1.43 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se añadió el intermedio Q (0.1 g, 0.28 mmol) a la mezcla y la

mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 x 5 μ (eluyente: agua con NH_3 /acetonitrilo de 70/65 a 40/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto 80, 0.0423 g, 13%.

^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 7.62 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 7.28(d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.22 - 7.25 (m, 1 H) 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 7.08 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H) 6.49 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 6.42 (d, $J=9.03$ Hz, 2 H) 6.01 (s a, 1 H) 4.61 (d, $J=5.52$ Hz, 2 H) 4.04 (s, 8 H) 3.72 (s, 3 H) 3.19 (c, $J=7.19$ Hz, 2 H) 1.30 (t, $J=7.53$ Hz, 3 H)

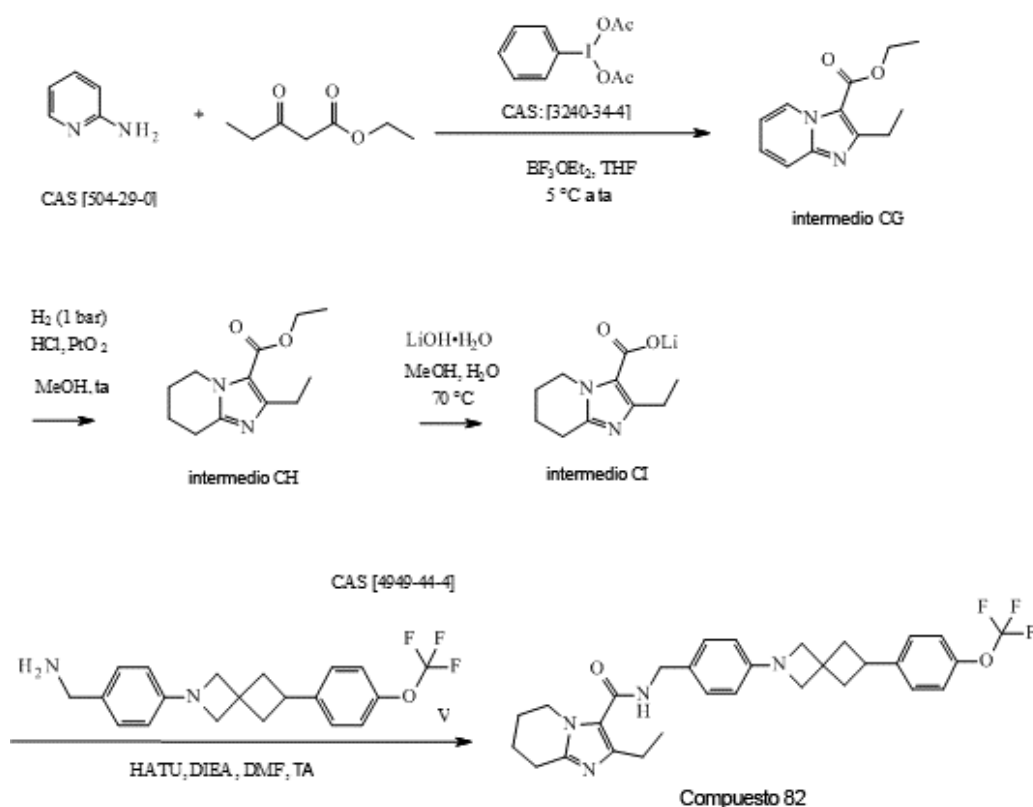
Síntesis del compuesto 81



Una solución del intermedio M (0.1 g, 0.23 mmol), 2-fluoro-7-aza-spiro[3.5]nonano (CAS [1263178-15-9], 0.049 g, 0.23 mmol), X-phos (0.0105 g, 0.022 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.0065 g, 0.011 mmol) y terc-butóxido de sodio (0.055 g, 0.57 mmol) en dioxano (3 ml) se irradió bajo microondas a 100°C durante 1 hora en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Gemini (C18 150 x 25 mm x 10 μ , 25 ml/min, eluyente: agua con NH_3 /acetonitrilo de 45/55 a 45/55). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 81, 0.0073 g, 7%.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 9.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.02 (s a, 1H), 5.86 (tdd, $J = 7.4, 10.0, 17.1$ Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 4.61 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.10 (dt, $J = 2.4, 12.2$ Hz, 2H), 2.96 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 1.99 - 1.63 (m, 4H), 1.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

Síntesis del compuesto 82



Preparación del intermedio CG

Una solución de 2-aminopiridina (CAS [504-29-0], 4.0 g; 42.5 mmol) en THF (220 ml) se enfrió hasta 5°C, antes de la adición de propionilacetato de etilo (CAS [4949-44-4], 6.1 ml; 42.5 mmol), diacetato de yodobenceno (CAS [3240-34-4], 13.7 g; 42.5 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (556 μl ; 2.13 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta t.a., después se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 18.8 g como un sólido naranja. El crudo se recogió en Et_2O , dando lugar a precipitación. El precipitado se filtró para dar 3.8 g de crudo como un sólido blanquecino (41%). El filtrado se purificó por LC preparativa (sílice normal 30 μm , 25 g, carga líquida (CH_2Cl_2), gradiente de la fase móvil: de heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para obtener 1.7 g del intermedio 30 como un sólido blanquecino que se recogió en Et_2O , el sólido se filtró y se secó a alto vacío para dar 1.2 g del intermedio CG como un sólido blanco (13%).

Preparación del intermedio CH

Una solución del intermedio CG (1.2 g; 5.50 mmol) en MeOH (27 ml) se desgasificó por borboteo de N_2 durante 10 min antes de la adición de óxido de

platino (125 mg; 0.55 mmol) y HCl (125 μ l; 1.50 mmol). La mezcla resultante se hidrogenó a t.a. a 100 kPa (1 bar) durante una noche. Se le añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de una capa de celite®, el filtrado se concentró hasta sequedad para dar 1.4 g del intermedio CH como un aceite incoloro (cuant.).

Preparación del intermedio CI

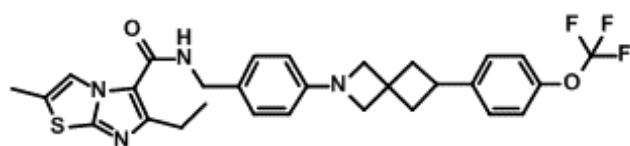
Se añadió hidróxido de litio monohidrato (170 mg; 4.05 mmol) a una solución del intermedio CH (300 mg; 1.35 mmol) en MeOH (3 ml) y H₂O (158 μ l). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 48 h. El disolvente se evaporó al vacío hasta sequedad para dar una goma blanquecina que se destiló azeotrópicamente con tolueno (dos veces), después se secó a alto vacío para dar 0.353 g del intermedio CI como un sólido blanquecino (usado tal cual en la siguiente etapa).

Preparación del compuesto 82

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.232 ml; 1.35 mmol) y HATU (0.267 g; 0.70 mmol) a una solución del intermedio CI (0.108 g; 0.54 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, antes de la adición del intermedio V (0.196 g; 0.54 mmol) en DMF (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad, después se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (dos veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 585 mg como un aceite pardo que se purificó por LC preparativa (sílice normal 30 μ m, 12 g, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc/MeOH de 90/8/2 a 50/40/10) para obtener 0.131 g como un sólido blanquecino. El sólido se trituró en Et₂O, se filtró y se secó a alto vacío para dar 97 mg del compuesto 82 como un sólido blanco (33% sobre 2 etapas).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.08 (t, *J*=6.1 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.11 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 6.39 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 4.28 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H) 3.96 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 3.47 (quint, *J*=8.8 Hz, 1 H) 2.66 - 2.72 (m, 2 H) 2.52 - 2.62 (m, 4 H) 2.26 - 2.34 (m, 2 H) 1.74 - 1.87 (m, 4 H) 1.08 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 83

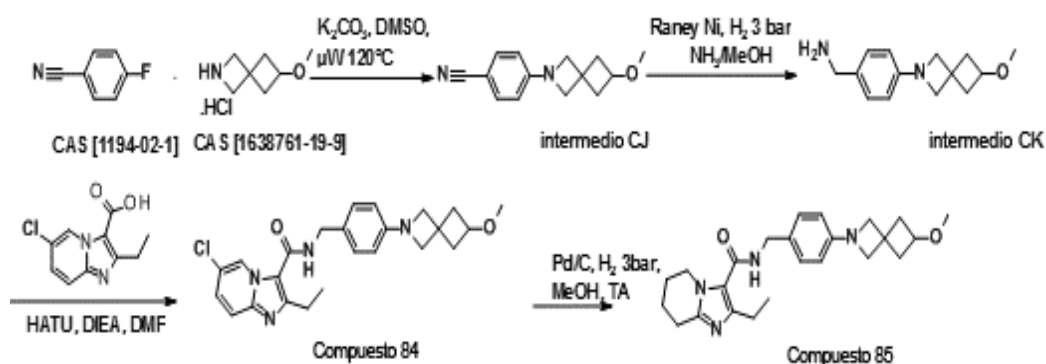


Compuesto 83

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.31 ml, 1.78 mmol) y HATU (0.353 g, 0.927 mmol) a una solución de ácido 6-etil-2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (CAS [1131613-58-5], 0.15 g, 0.713 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, antes de la adición del intermedio V (259 mg, 0.713 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución sat. ac. de NaHCO_3 (dos veces) y salmuera (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El crudo se purificó por LC preparativa (sílice irregular 15-40 μm , 12 g, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil: de heptano/EtOAc 90/10 a 50/50) y el sólido obtenido se trituro en pentano, se filtró y se secó al vacío a 45°C para obtener 0.167 g del compuesto 83 como un sólido blanco (42%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.01 (t, $J=5.8$ Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.15 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 6.40 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 4.35 (d, $J=5.6$ Hz, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 3.47 (t a, $J=8.6$ Hz, 1 H) 2.84 (c, $J=7.2$ Hz, 2 H) 2.55 - 2.62 (m, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.25 - 2.35 (m, 2 H) 1.19 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H).

Síntesis del compuesto 84 y el compuesto 85



Preparación del intermedio CJ

Una suspensión de clorhidrato de 6-metoxi-2-azaespiro[3.3]heptano (CAS

[1638761-19-9], 0.47 g, 2.36 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (CAS [1194-02-1], 0.576 g, 4.71 mmol) y carbonato de potasio (0.976 g, 7.07 mmol) en DMSO (11 ml) se calentó a 120°C usando un microondas en modo único (Biotage Initiator60) con una emisión de energía que varía de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijo]. La mezcla de reacción se evaporó en un aparato Genevac y se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 µm, 50 g, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 95/5 a 70/30) para dar 0.361 g del intermedio CJ como un sólido blanco (67%).

Preparación del intermedio CK

En un autoclave, se añadió níquel Raney (0.8 g, 13.6 mmol) a una solución del intermedio CJ (0.713 g, 3.12 mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a 300 kPa (3 bar) de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró sobre Celite® y se evaporó al vacío para dar 0.717 g del intermedio CK como un aceite azul (99%).

Preparación del compuesto 84

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.461 ml, 2.71 mmol) y HATU (436 mg, 1.15 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.25 g, 1.04 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió una solución del intermedio CK (0.242 g, 1.04 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 µm, 120 g, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil: de DCM al 100%, MeOH al 0% a DCM al 90%, MeOH al 10% en 20 CV) para dar 0.5 g de un sólido naranja, que se trituroó sucesivamente en Et₂O, Et₂O/EtOH (9:1), iPr₂O y EtOH para dar 0.317 g del compuesto 84 como un sólido ligeramente naranja (69%).

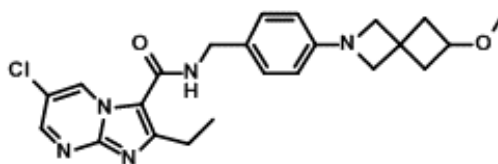
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.37 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 4.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.81 - 3.74 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.95 (c, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.47 - 2.41 (m, 2 H), 2.02 (ddd, *J* = 10.0, 7.0, 2.8 Hz, 2 H), 1.27 - 1.21 (m, 3 H)

Preparación del compuesto 85

Una solución del compuesto 84 (0.08 g; 114 μmol) en MeOH (3.5 ml) se desgasificó por borboteo de N_2 durante 5 min antes de la adición de Pd/C (0.0032 g; 3.01 μmol). La mezcla resultante se hidrogenó a temperatura ambiente a 300 kPa (3 bar) durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de celite® y el filtrado se evaporó al vacío a sequedad. El crudo se purificó por LC preparativa (sílice normal 15-40 μm , 12 g, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 a 95/5) para obtener 0.057 g de un sólido que se trituró en heptano, se filtró y se secó a alto vacío a 50°C durante 72 h para dar 0.043 g del compuesto 85 como un sólido blanco (58%).

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.19 (s a, 1 H) 7.10 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 6.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 4.28 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H) 3.98 (t a, $J=5.5$ Hz, 2 H) 3.73 - 3.79 (m, 3 H) 3.70 (s, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 2.72 (t a, $J=5.9$ Hz, 2 H) 2.58 - 2.65 (m, 2 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 2.03 (m, 2 H) 1.85 (d a, $J=4.7$ Hz, 2 H) 1.79 (d a, $J=5.4$ Hz, 2 H) 1.09 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H).

Síntesis del compuesto 86

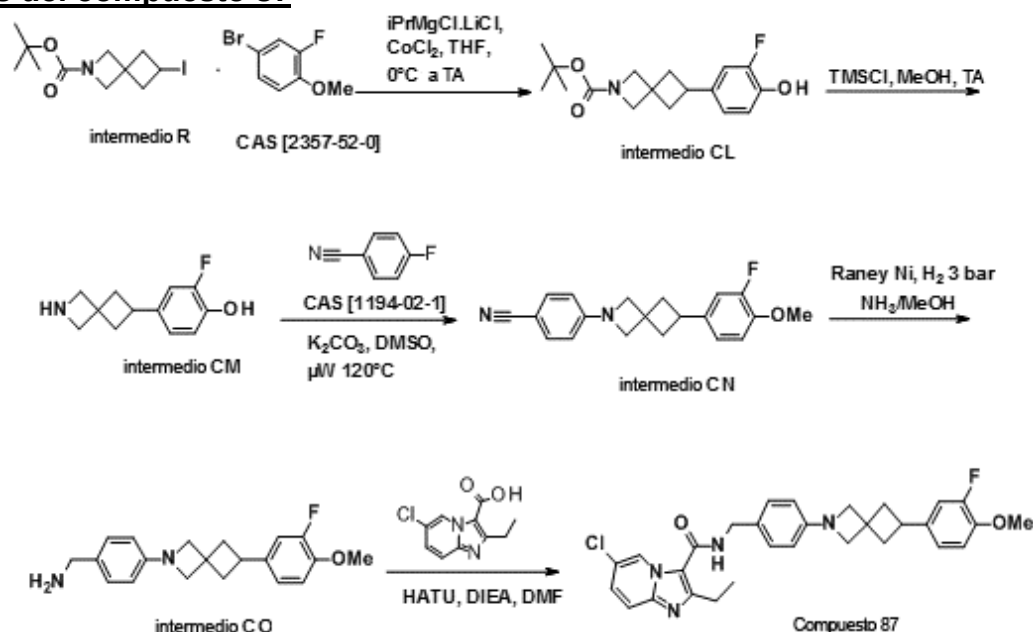


Compuesto 86

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.293 ml, 1.73 mmol) y HATU (0.402 g, 1.06 mmol) a una solución del intermedio L (0.2 g, 0.704 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió una solución del intermedio CK (0.135 g, 0.581 mmol) en DMF (2.3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad para dar 0.96 g como un aceite pardo. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular 15-40 μm , 40 g, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: de DCM al 99.5%, MeOH/NH_3 ac. (95:5) al 0.5% a DCM al 94%, MeOH/NH_3 ac. (95:5) al 6%) para obtener 0.516 g como una goma naranja. El producto se purificó por fase inversa (sílice C18 esférica, 25 μm , 120 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: de 60% de $(\text{NH}_4\text{HCO}_3$ al 0.2%) ac., 40% de MeCN a 20% de $(\text{NH}_4\text{HCO}_3$ al 0.2%) ac., 80% de MeCN) para dar 0.164 g de un sólido amarillo pálido que se trituró en Et_2O , se filtró y se secó a alto vacío para producir 0.085 g del compuesto 86 como un sólido blanco (27%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 8.47 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.79 - 3.69 (m, 5 H), 3.11 (s, 3 H), 2.99 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.46 - 2.39 (m, 2 H), 2.06 - 1.97 (m, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 87



Preparación del intermedio CL

En un matraz de fondo redondo secado a la llama en atmósfera de N_2 , se añadió una solución de $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ 1.3 M (7.14 ml, 9.28 mmol) a una solución de 4-bromo-2-fluoroanisol (CAS [2357-52-0], 1.90 g, 9.28 mmol) en THF anhidro (30 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo un chorro de N_2 , después se añadió gota a gota (aprox. 15 min.) a una solución del intermedio R (1.00 g, 3.09 mmol), N1,N1,N2,N2-tetrametilciclohexano-1,2-diamina (CAS [38383-49-2], 0.063 g, 0.37 mmol) y cloruro de cobalto II (0.04 g, 0.31 mmol) en THF anhidro (30 ml) en atmósfera de N_2 , a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana, se hidrolizó con NH_4Cl ac. al 10% (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 μm , 220 g, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil: heptano/EtOAc de 90/10 a 60/40) para dar 0.619 g del intermedio CL como un sólido blanco (62%).

Preparación del intermedio CM

Se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (1.21 ml, 9.60 mmol) a una

solución del intermedio CL (0.615 g, 1.91 mmol) en metanol anhidro (20 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó a sequedad para dar 0.447 g del intermedio CM como un sólido blanco (91%).

Preparación del intermedio CN

Una mezcla del intermedio CM (0.425 g, 1.65 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (CAS [1194-02-1], 0.3 g, 2.47 mmol) y carbonato de potasio (0.912 g, 6.60 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) se calentó a 120°C usando un microondas en modo único (Biotage Initiator60) con una emisión de energía que varía de 0 a 400 W durante 1 h [tiempo de retención fijo]. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 µm, 120 g, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil: heptano/EtOAc de 90/10 a 40/60) para dar 0.349 g del intermedio CN como un sólido blanco (65%).

Preparación del intermedio CO

En un autoclave, una mezcla del intermedio CN (0.34 g, 1.06 mmol) y níquel Raney (0.269 g, 4.58 mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (11 ml) se agitó a temperatura ambiente a 300 kPa (3 bar) de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de una capa de Celite® y se evaporó a sequedad para dar 0.3 g del intermedio CO como un sólido blanquecino (87%).

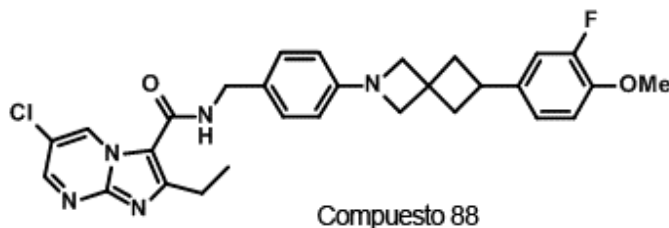
Preparación del compuesto 87

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.19 ml, 1.09 mmol) y HATU (0.175 g, 0.46 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.1 g, 0.42 mmol) en DMF (7 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió el intermedio CO (0.15 g, 0.46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 µm, 40 g, carga líquida, gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 100/0 a 95/5) para dar un sólido amarillo. Ese sólido se trituró en Et₂O para dar 0.132 g de un sólido amarillo que se disolvió en EtOH y se evaporó a sequedad para dar 0.123 g del compuesto 87 como un

sólido ligeramente amarillo (55%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.39 (t a, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 7.45 (d a, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.13 - 7.04 (m, 2 H), 6.99 (d a, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.40 (d a, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.40 - 3.33 (m, 1 H), 2.96 (c, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.28 - 2.23 (m, 2 H), 1.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H)

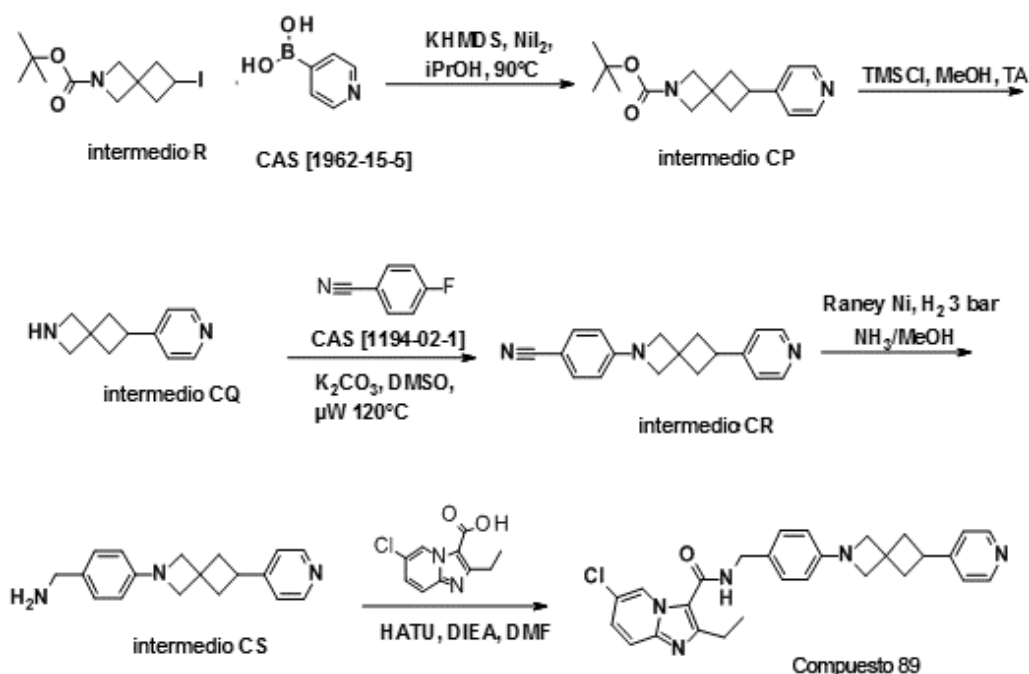
Síntesis del compuesto 88



Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.171 ml, 1.01 mmol) y HATU (0.162 g, 0.43 mmol) a una solución del intermedio L (0.11 g, 0.39 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, después se añadió una solución del intermedio 38 (0.139 g, 0.43 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 μm , 40 g, Grace, carga líquida, gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para dar un sólido pardusco que se trituyó en Et_2O y se secó a alto vacío a 50°C durante una noche para dar 0.098 g de un sólido amarillento. Este sólido se disolvió en etanol y se evaporó a sequedad para dar un sólido amarillento que se trituyó en $i\text{Pr}_2\text{O}$ para dar 0.091 g del compuesto 88 como un sólido blanco (44%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.39 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.47 (s a, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.13 - 7.03 (m, 2 H), 7.02 - 6.96 (m, 1 H), 6.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.41 (d a, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.41 - 3.33 (m, 1 H), 3.00 (c, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.27 - 2.21 (m, 2 H), 1.26 (t a, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 89



Preparación del intermedio CP

Una solución de ácido piridin-4-borónico (CAS [1692-15-5], 0.571 g, 4.64 mmol), bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.14 g, 6.19 mmol), yoduro de níquel II (0.097 g, 0.31 mmol) y clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (CAS [5456-63-3], 0.036 g, 0.31 mmol) en *i*PrOH (20 ml) se agitó en atmósfera de N₂ durante 5 min. a temperatura ambiente. Después, se añadió el intermedio R (1.00 g, 3.09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 20 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 µm, 120 g, carga líquida, gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 95/5 a 90/10) para dar 0.251 g del intermedio 39 como un sólido blanco (30%).

Preparación del intermedio CQ

Se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (0.52 ml, 4.15 mmol) a una solución del intermedio CP (0.227 g, 0.83 mmol) en metanol anhidro (10 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó a sequedad para dar 0.194 g del intermedio CQ como un sólido blanco (cuant.), usado tal cual en la siguiente etapa.

Preparación del intermedio CR

Una mezcla del intermedio CQ (0.179 g), 4-fluorobenzonitrilo (CAS [1194-02-1], 0.206 g, 1.70 mmol) y carbonato de potasio (0.587 g, 4.25 mmol) en DMSO anhidro (5.5 ml) se calentó a 120°C usando un micro ondas en modo único (Biotage Initiator60) con una emisión de energía que varía de 0 a 400 W durante 1 h [tiempo de retención fijo]. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (dos veces) y salmuera (dos veces), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 μm , 40 g, carga líquida, gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 100/0 a 95/5) para dar 0.095 g del intermedio CR como un sólido blanco (41%).

Preparación del intermedio CS

Una mezcla del intermedio CR (0.095 g, 0.35 mmol) y níquel Raney (0.088 g, 1.5 mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (4 ml) se agitó a temperatura ambiente a 300 kPa (3 bar) de H_2 durante una noche. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de una capa de Celite® y se evaporó hasta sequedad para dar 0.078 g del intermedio CS como un sólido blanco (81%).

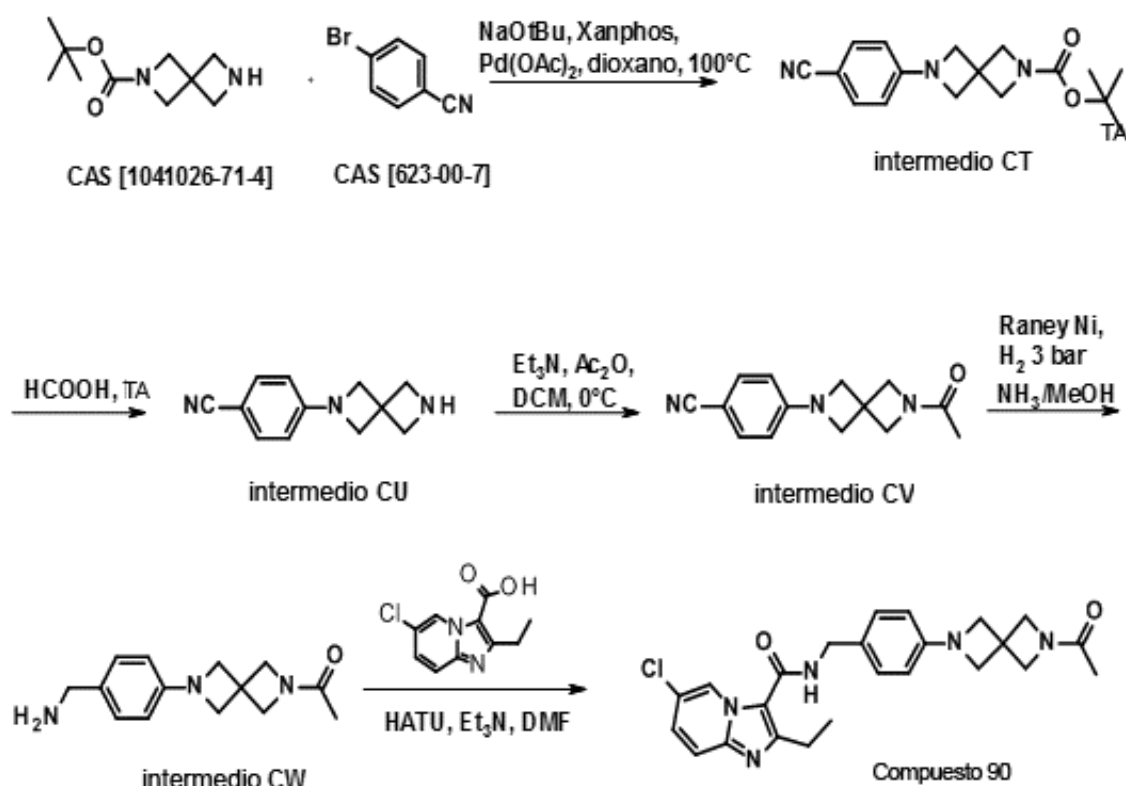
Preparación del compuesto 89

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.118 ml, 0.69 mmol) y HATU (0.112 g, 0.29 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.064 g, 0.27 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, después se añadió una solución del intermedio CS (0.078 g, 0.28 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 μm , 40 g, carga líquida, gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para dar un sólido pegajoso. Este sólido se trituroó en Et_2O , después se disolvió en DCM y se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.072 g de un sólido blanco. Ese sólido se disolvió en etanol y se evaporó a sequedad, después se trituroó sucesivamente en Et_2O e $i\text{Pr}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (9:1). El sólido resultante se purificó por LC preparativa (sílice C18 esférica, 25 μm , 40 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: 0.2% de $(\text{NH}_4\text{HCO}_3)$ ac./MeCN de 30:70 a 0:100 en 6 CV) y finalmente se trituroó en Et_2O para dar 0.032 g del compuesto 89 como un sólido

blanco (25%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.06 (s, 1 H), 8.47 (d a, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 8.37 (t a, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.44 (d a, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.41 (d a, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.41 (d a, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.48 - 3.43 (m, 1 H), 2.96 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.62 - 2.57 (m, 2 H), 2.35 - 2.29 (m, 2 H), 1.25 (t a, $J = 7.3$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 90



Preparación del intermedio CT

Una solución de oxalato de 2-Boc-2,6-diazaespiro[3.3]heptano (CAS [1041026-71-4], 2.0 g, 6.73 mmol), 4-bromobenzonitrilo (CAS [623-00-7], 1.84 g, 10.1 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (2.59 g, 26.9 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se desgasificó. Después, se le añadieron acetato de paladio (0.151 g, 0.673 mmol) y Xantphos (0.389 g, 0.673 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre una capa de Celite®. La torta se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 μm , 120 g, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 95/5 a 60/40) para dar 0.919 g del intermedio CT como un sólido blanco (48%).

Preparación del intermedio CU

Una mezcla del intermedio CT (0.5 g, 1.67 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se

agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó al vacío para dar 0.526 g del intermedio 44 como una goma naranja que cristalizó después de un periodo de reposo (cuant.).

Preparación del intermedio CV

A una solución del intermedio CU (0.25 mg, 0.715 mmol) y trietilamina (0.5 ml, 3.60 mmol) en DCM (7.5 ml) a 0°C se le añadió anhídrido acético (0.075 ml, 0.79 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 µm, 24 g, carga líquida (DCM), gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 99/1 a 94/6) para dar 0.167 g del intermedio CV como un sólido blanco (97%).

Preparación del intermedio CW

En un autoclave, a una solución del intermedio CV (0.167 g, 0.69 mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (4 ml) se le añadió níquel Raney (0.2 g, 3.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a 300 kPa (3 bar) de H₂ durante 2 h. La mezcla se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 0.153 g del intermedio CW como un sólido blanco (90%).

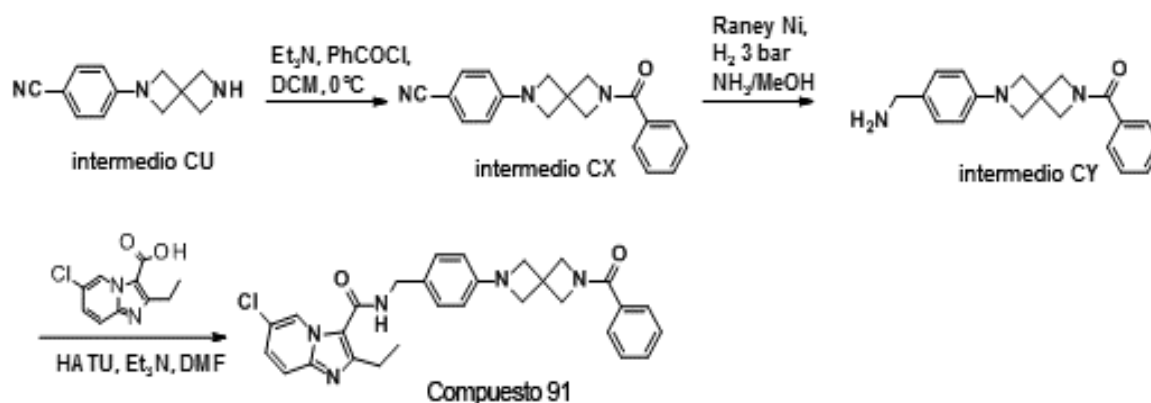
Preparación del compuesto 90

Se añadieron sucesivamente trietilamina (0.29 ml, 2.09 mmol) y HATU (0.285 g, 0.75 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.163 g, 0.68 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió una solución del intermedio CW (0.178 g, 0.726 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad para dar 0.717 g como un sólido amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular 15-40 µm, 50 g, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 99/1% a 95/5) para obtener 0.351 g como una goma amarilla. El producto se purificó por fase inversa (fase estacionaria: YMC-actus Triart-C18 10 µm 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de 70% de (NH₄HCO₃ al 0.2%) ac., 30% de MeCN a 100% de MeCN) para dar 0.234 g de un sólido blanco que se trituró en Et₂O, se filtró y se secó a alto vacío para producir 0.222 g del compuesto 90 como un sólido blanco (72%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.06 (s, 1 H), 8.41 (s a, 1 H), 7.67 (d, J

= 9.5 Hz, 1 H), 7.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 6.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.41 (d a, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 3.91 (s, 4 H), 2.96 (c, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 91



Preparación del intermediario CX

A una solución del intermediario CU (0.25 g, 0.715 mmol) y trietilamina (0.50 ml, 3.60 mmol) en DCM (7.5 ml) a 0°C se le añadió cloruro de benzoilo (0.09 ml, 0.78 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 μm , 24 g, Grace, carga líquida (DCM), gradiente de la fase móvil: de DCM al 99%, MeOH al 1% a DCM al 96%, MeOH al 4%) para dar 0.128 g del intermediario CX como un sólido blanco (59%).

Preparación del intermediario CY

En un autoclave, a una solución del intermediario CX (0.128 g, 0.422 mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (2.4 ml) se le añadió níquel Raney (0.12 g, 2.1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a 300 kPa (3 bar) durante 2 h. La mezcla se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 0.108 g del intermediario CY como un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo (83%).

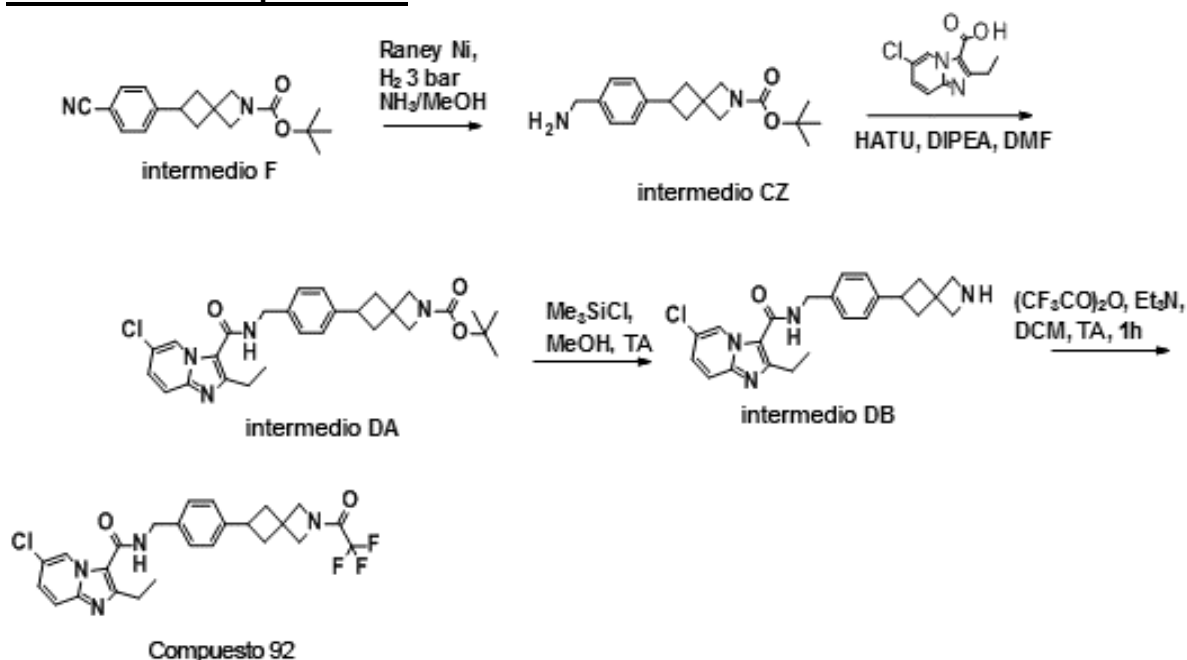
Preparación del compuesto 91

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.168 ml, 0.99 mmol) y HATU (0.168 g, 0.44 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.09 g, 0.38 mmol) en DMF (2.5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió una solución del intermediario CY (0.13 g, 0.42 mmol) en DMF (1.7 ml) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad para dar 0.52 g como una goma naranja. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular 15-40 μm , 40 g, carga en seco (Celite[®]), gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 99/1 a 94/6) para obtener 0.137 g como una goma amarilla. El producto se purificó por fase inversa (fase estacionaria: YMC-actus Triart-C18 10 μm 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de 60% de (NH_4HCO_3 al 0.2%) ac., 40% de MeCN a 100% de MeCN) para dar 0.109 g de un aceite incoloro que se trituró en Et_2O , se filtró y se secó a alto vacío para producir 0.095 g del compuesto 91 como un sólido blanco (49%).

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.06 (s, 1 H), 8.40 (t a, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.68 - 7.62 (m, 3 H), 7.54 - 7.44 (m, 4 H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 6.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.41 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.99 - 3.90 (q a, 4 H), 2.96 (c, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 92



Preparación del intermedio CZ

En un autoclave, a una solución del intermedio F (1.57 g, 5.26 mmol) en amoníaco 7 M en MeOH (50 ml) se le añadió níquel Raney (1.4 g, 23.9 mmol) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a 300 kPa (3 bar) durante el fin de semana (después de 3 h, todo el hidrógeno se había consumido). El autoclave se volvió a llenar hasta 300 kPa (3 bar) de H_2 . La mezcla se retiró por filtración y se evaporó al vacío. La goma gris residual se solubilizó en EtOAc, se agitó con imidazol SiliaMetS(R) (1 equiv. p/p) durante 1 h, después se filtró sobre una capa de Celite[®]. El filtrado se evaporó al vacío para producir 1.29 g del intermedio CZ como un sólido

blanco.

Preparación del intermedio DA

A una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.4 g, 1.67 mmol) en diisopropiletilamina (0.74 ml, 4.35 mmol) y DMF (15 ml) se le añadió HATU (0.7 g, 1.84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Entonces se añadió el intermedio CZ (505 mg, 1.67 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío para dar una goma parda. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 50 g, carga en seco (Celite[®]), heptano/EtOAc/MeOH (9:1) de 85/15 a 35/65) para dar 0.784 g del intermedio DA como un sólido blanco (92%).

Preparación del intermedio DB

A una solución del intermedio DA (0.784 g, 1.54 mmol) en MeOH (16 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (1 ml, 7.92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó al vacío para producir 0.79 g del intermedio DA como una espuma amarilla pálida (crudo usado tal cual en la siguiente etapa).

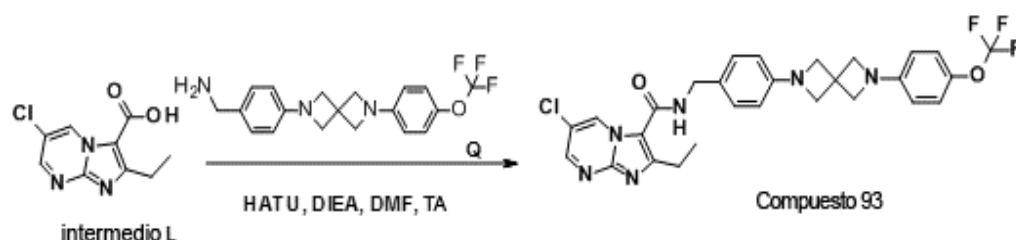
Preparación del compuesto 92

Se añadió anhídrido trifluoroacético (0.235 ml, 1.69 mmol) a 0°C a una solución del intermedio DB (0.79 g, 80%, 1.54 mmol) y trietilamina (1.1 ml, 7.91 mmol) en DCM (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, después, a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM (dos veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración, después se evaporó al vacío, 0.75 g de una espuma blanquecina. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 50 g, carga en seco (Celite[®]), heptano/EtOAc/MeOH (9:1) de 90/10 a 60/40) para dar 0.643 g de una espuma blanca.

El residuo se purificó por fase inversa (C18 esférica, 25 μ m, 120 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite[®]), gradiente de la fase móvil: de 35% de (NH₄HCO₃ al 0.2%) ac., 65% de MeCN a 100% de MeCN) y las fracciones limpias se secaron por congelación directamente. El sólido esponjoso se solubilizó en MeCN, después se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro. Este aceite se trituró en Et₂O y se evaporó al vacío para producir 0.593 g del compuesto 92 como un sólido blanco (76% sobre 2 etapas).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.46 (t a, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 9.1, 2.0$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 4.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.33 (s, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 3.41 - 3.33 (m, 1 H), 2.99 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.68 - 2.55 (m, 2 H), 2.33 - 2.25 (m, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 4 H)

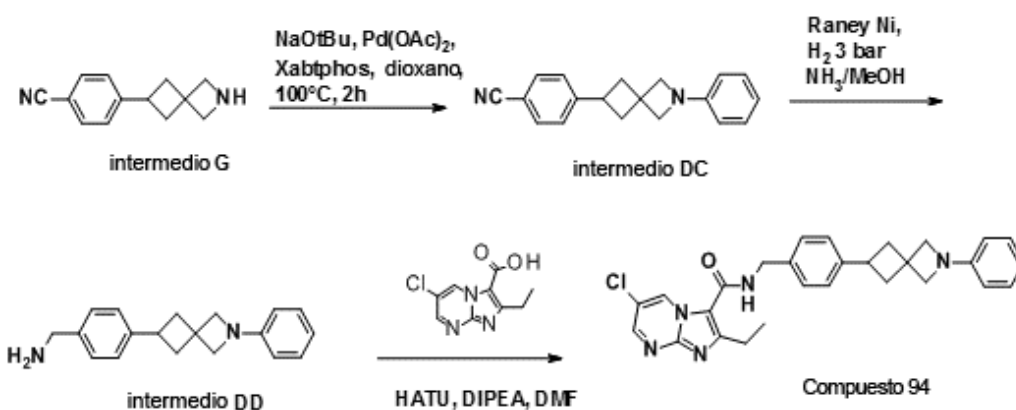
Síntesis del compuesto 93



Una solución del intermedio L (0.085 g, 0.299 mmol) y HATU (0.17 g, 0.447 mmol) en diisopropiletilamina (0.13 ml, 0.764 mmol) y DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió el intermedio Q (0.085 g, 0.304 mmol) en DMF (1.4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó al vacío para dar 0.543 g de una goma parda. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 30 g, carga en seco (Celite[®]), heptano/ EtOAc / MeOH (9:1) de 90/10 a 45/55) para dar 0.088 g de una goma amarilla (que cristalizó después de un periodo de reposo). El residuo se trituró en Et_2O / EtOH (9:1), se retiró por filtración y se secó al vacío (50°C, 16 h) para dar 0.064 g del compuesto 93 como un sólido amarillo pálido (36%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.51 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.15 (m, 4 H), 6.68 (t a, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 6.44 (d a, $J = 8.1$ Hz, 4 H), 4.41 (d a, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.95 (s a, 8 H), 3.00 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

Síntesis del compuesto 94



Preparación del intermedio DC

Por consiguiente, el intermedio DC se preparó de la misma manera que el intermedio BV partiendo del intermedio G (0.315 g, 1.34 mmol) y bromobenceno, produciendo 0.245 g, 66%.

Preparación del intermedio DD

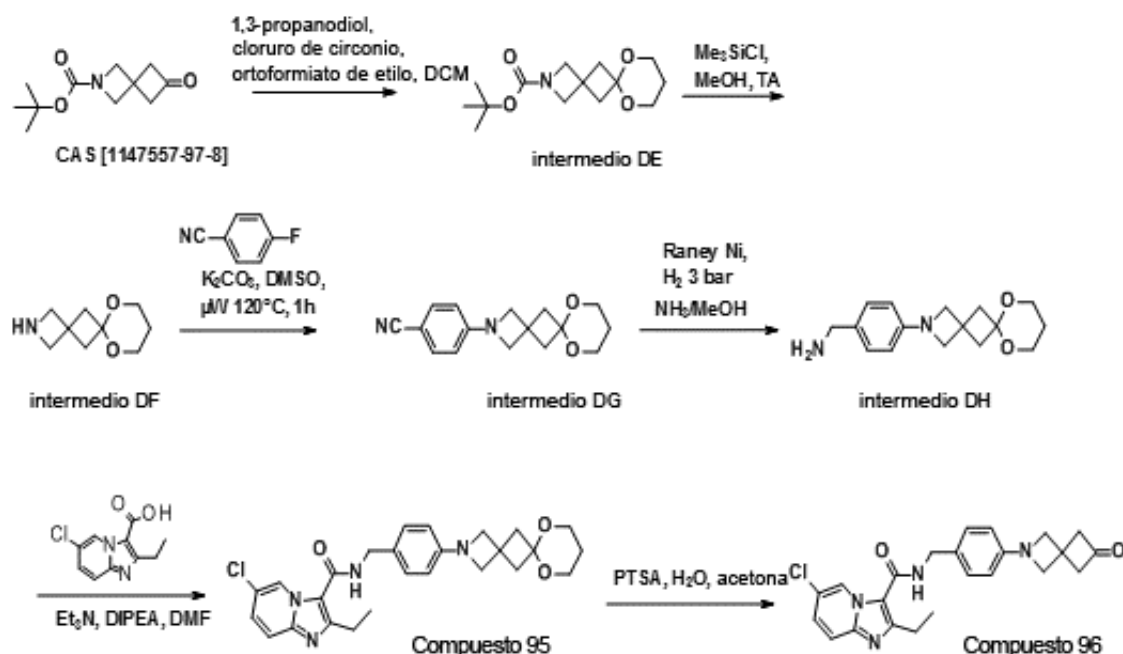
Por consiguiente, el intermedio DD se preparó de la misma manera que el intermedio CZ partiendo del intermedio DC (0.14 g, 0.51 mmol) para dar 0.135 g, 83%.

Preparación del compuesto 94

Una solución del intermedio L (0.135 g, 0.475 mmol) y HATU (0.27 g, 0.71 mmol) en diisopropiletilamina (200 μ l, 1.18 mmol) y DMF (2.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió el intermedio 52 (0.135 g, 0.485 mmol) en DMF (2.5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó al vacío para dar 0.848 g de un aceite pardo. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 40 g, carga en seco (Celite®), heptano/EtOAc/MeOH (9:1) de 80/20 a 35/65) para dar 0.159 g de un sólido amarillo pálido. El sólido se trituroó en Et₂O/EtOH (9:1), se retiró por filtración y se secó al vacío (50°C, 16 h) para dar 0.118 g de un sólido blanco. Este sólido se purificó por fase inversa (fase estacionaria: YMC-actus Triart-C18 10 μ m 30 x 150 mm, fase móvil: gradiente de 40% de (NH₄HCO₃ al 0.2%) ac., 60% de ACN a 100% de ACN), después se secó al vacío (60°C, 16 h) para dar 0.076 g del compuesto 94 como un sólido blanco (29%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.40 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.57 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 6.65 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.42 (quin, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.03 (c, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.61 - 2.54 (m, 2 H), 2.34 - 2.23 (m, 2 H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

Síntesis del compuesto 95 y el compuesto 96



Preparación del intermedio DE

Una solución de 2-Boc-2-azaspiro[3.3]heptan-6-ona (CAS [1181816-12-5], 0.5 g, 2.37 mmol), 1,3-propanodiol (0.26 ml, 3.55 mmol), ortoformiato de etilo (0.39 ml, 2.37 mmol) y cloruro de circonio (0.028 g, 0.118 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se agitó en atmósfera de N_2 durante 2 h a temperatura ambiente. Después de 2 h, se le añadieron 0.25 equiv. de ortoformiato de etilo (0.099 ml, 0.59 mmol) y 0.5 equiv. de 1,3-propanodiol (0.09 ml, 1.18 mmol).

Después de 5 h: la mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.633 g del intermedio DE como un aceite incoloro.

Preparación del intermedio DF

Por consiguiente, el intermedio DF se preparó de la misma manera que el intermedio DB, partiendo del intermedio DE (0.63 g, 2.35 mmol) produciendo 0.431 g, 2.1 mmol como una sal clorhidrato.

Preparación del intermedio DG

Una mezcla del intermedio DF (0.426 g, 2.07 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (0.376 g, 3.11 mmol) y carbonato de potasio (0.859 g, 6.21 mmol) en DMSO anhidro (12 ml) se calentó a 120°C usando un microondas en modo único (Biotage initiator60) con una emisión de energía que varía de 0 a 400 W durante 1 h [tiempo de retención

fijo]. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar un sólido verde. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 80 g, Grace, carga en seco (sílice), heptano/EtOAc de 90/10 a 50/50) para dar 0.369 g del intermedio DG como un sólido blanco (66%).

Preparación del intermedio DH

Por consiguiente, el intermedio DH se preparó de la misma manera que el intermedio CZ partiendo del intermedio DG (0.334 g, 1.24 mmol) para dar 0.297 g, 88%.

Preparación del compuesto 95

Una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[3,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.225 g, 0.939 mmol) y HATU (0.39 g, 1.03 mmol) en trietilamina (0.39 ml, 2.81 mmol) y DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se le añadió el intermedio DH (0.27 g, 0.984 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se evaporó al vacío para dar 1.22 g de una goma naranja. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 50 g, Merck, carga en seco (Celite®), heptano/EtOAc/MeOH (9:1) de 90/10 a 45/55) para dar 0.483 g como una espuma blanca (96%).

Se solubilizaron 51 mg del residuo en MeCN, se lavaron con pentano (dos veces) y se evaporaron al vacío. El aceite incoloro residual se trituró en Et_2O , se retiró por filtración y se secó a alto vacío (50°C, 16 h) para producir 43 mg del compuesto 95 como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.37 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 6.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.77 - 3.72 (m, 8 H), 2.95 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.39 (s, 4 H), 1.60 - 1.55 (m, 2 H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

Preparación del compuesto 96

Una solución del compuesto 95 (0.35 g, 0.673 mmol) y ácido para-toluensulfónico (0.013 g, 0.0673 mmol) en acetona (7.5 ml) y agua (1.8 ml) se calentó a 100°C usando un microondas en modo único (Biotage initiator60) con una emisión de energía que varía de 0 a 400 W durante 2 h [tiempo de retención fijo]. La

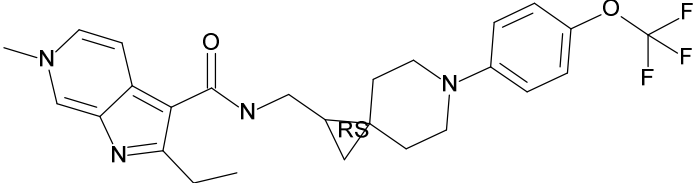
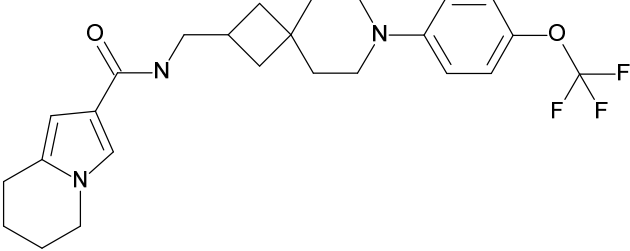
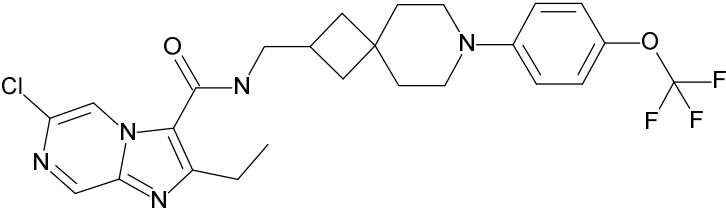
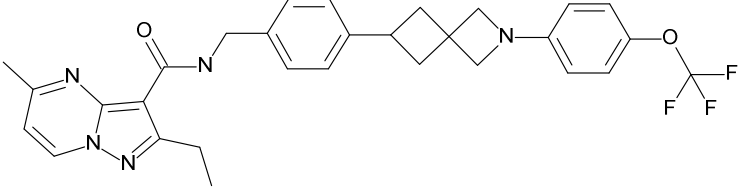
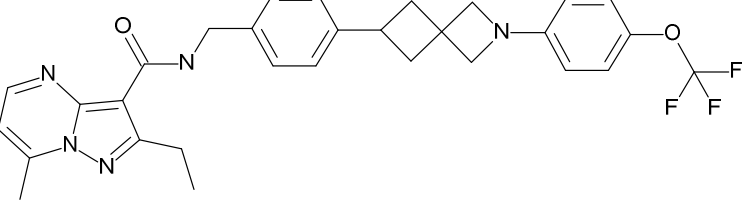
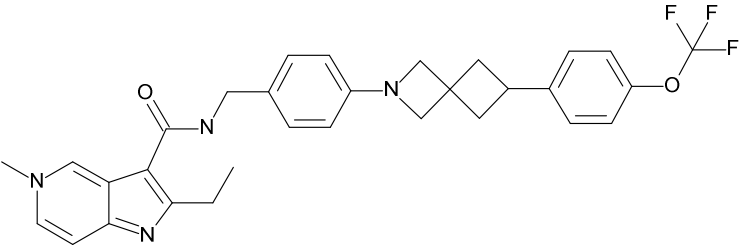
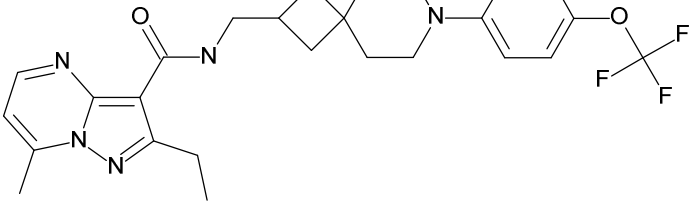
mezcla se calentó de nuevo a 100°C usando un microondas en modo único (Biotage initiator60) con una emisión de energía que varía de 0 a 400 W durante 2 h [tiempo de retención fijo]. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó al vacío para producir 0.301 g de un sólido amarillo. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 µm, 24 g, Grace, carga en seco (Celite®), heptano/EtOAc/MeOH (9:1) de 80/20 a 40/60) para dar 0.275 g de un sólido blanquecino. El sólido se trituró en Et₂O (3 veces), después en Et₂O/EtOH (9:1, dos veces) y se retiró por filtración para producir 0.256 g de un sólido blanco.

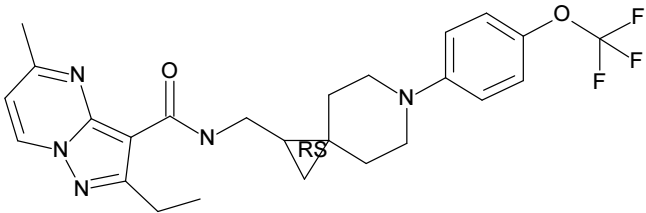
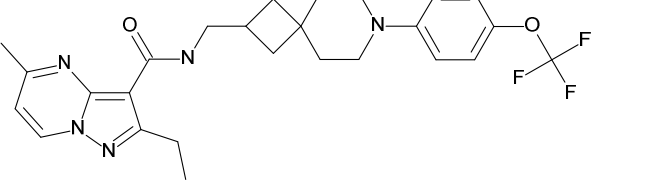
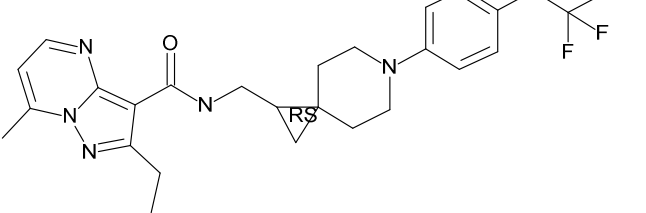
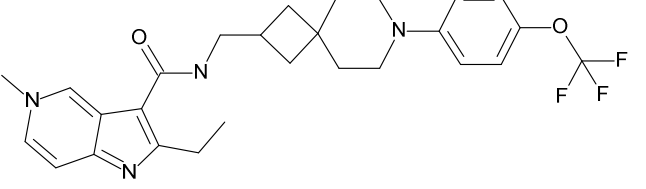
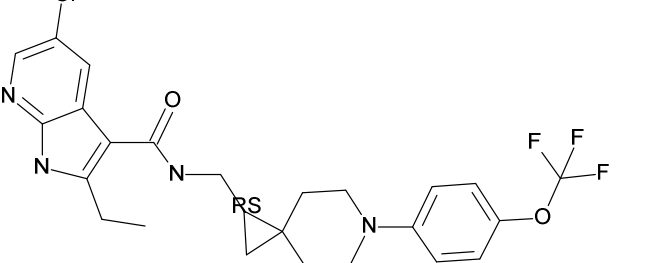
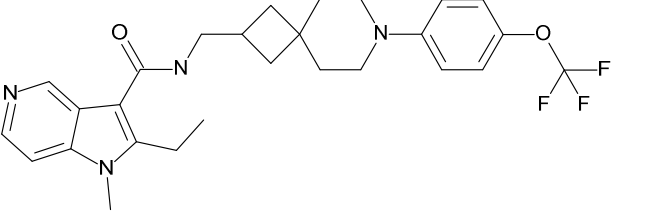
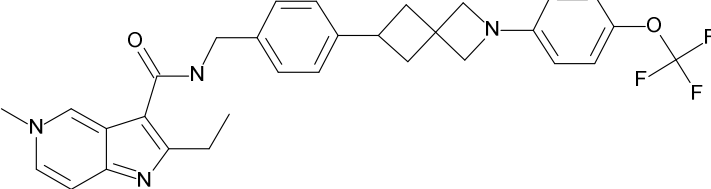
El sólido se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 µm, 24 g, Grace, carga en seco (Celite®), heptano/EtOAc/MeOH (9:1) de 90/10 a 50/50) y las fracciones limpias se combinaron directamente para dar 0.151 g de un sólido blanco. El sólido se purificó por fase inversa (C18 esférica, 25 µm, 40 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite), gradiente de la fase móvil: de 75% de (NH₄HCO₃ al 0.2%) ac., 25% de MeCN a 35% de (NH₄HCO₃ al 0.2%) ac., 65% de MeCN) y las fracciones limpias se secaron por congelación para producir 0.045 g del compuesto 96 como un sólido blanco.

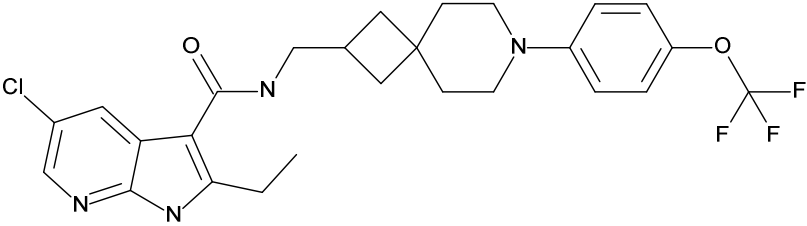
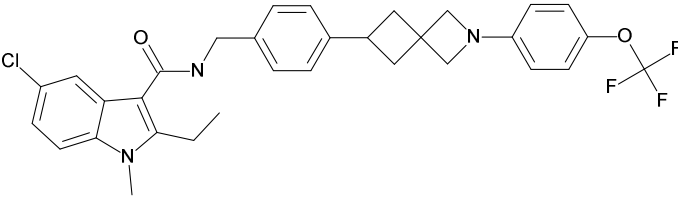
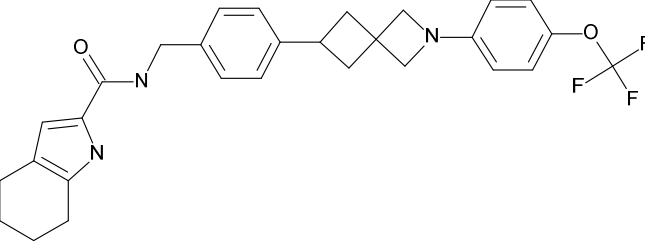
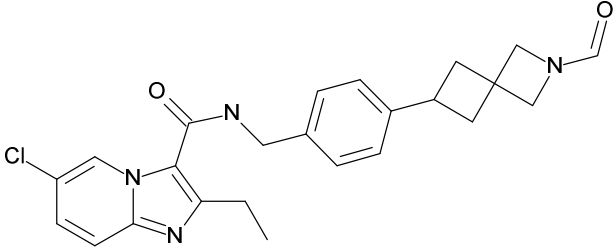
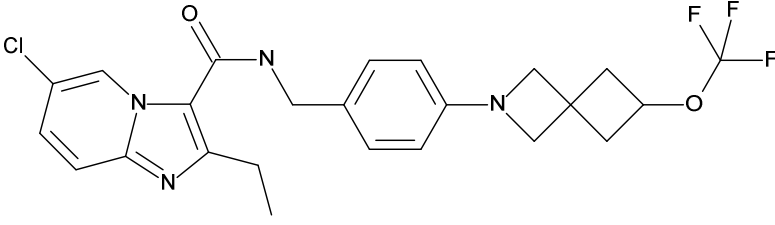
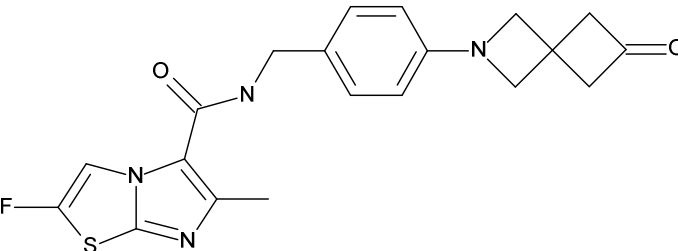
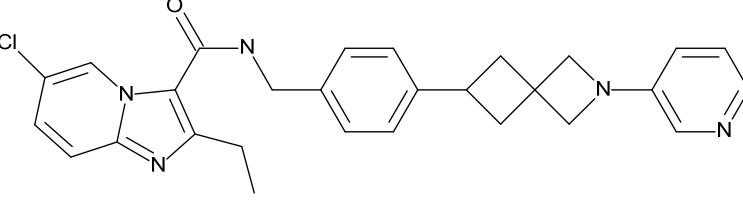
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.39 (s a, 1 H), 7.66 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 6.45 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 4.41 (d a, J = 4.6 Hz, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.35-3.29 (m, 4 H), 2.96 (c, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

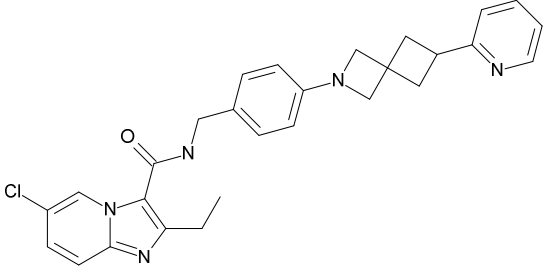
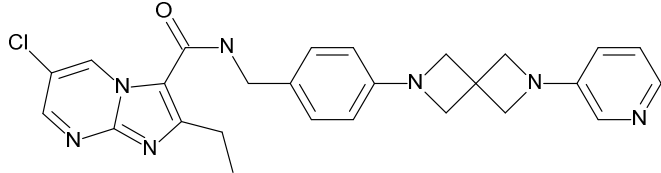
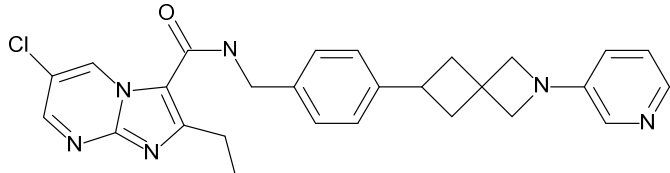
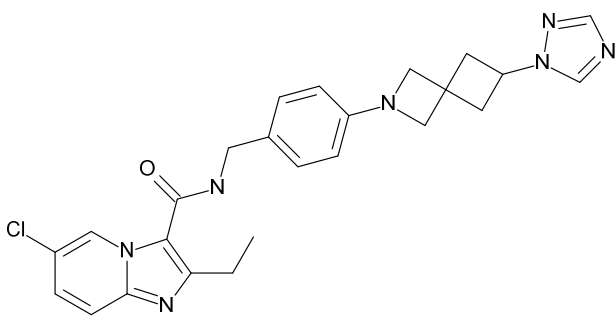
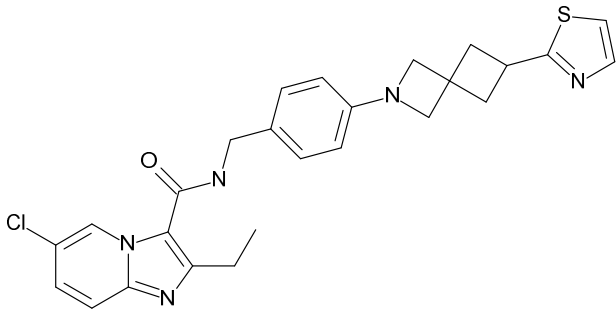
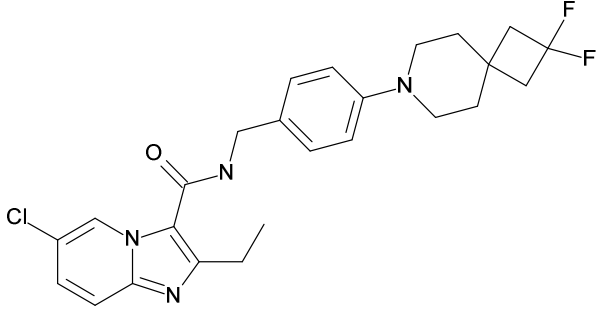
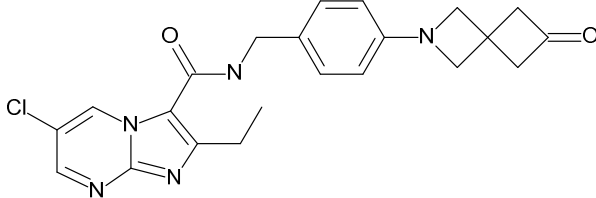
Los siguientes compuestos también se prepararon de acuerdo con los procedimientos de este documento:

N.º de compuesto	Estructura
97	
98	

N.º de compuesto	Estructura
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	

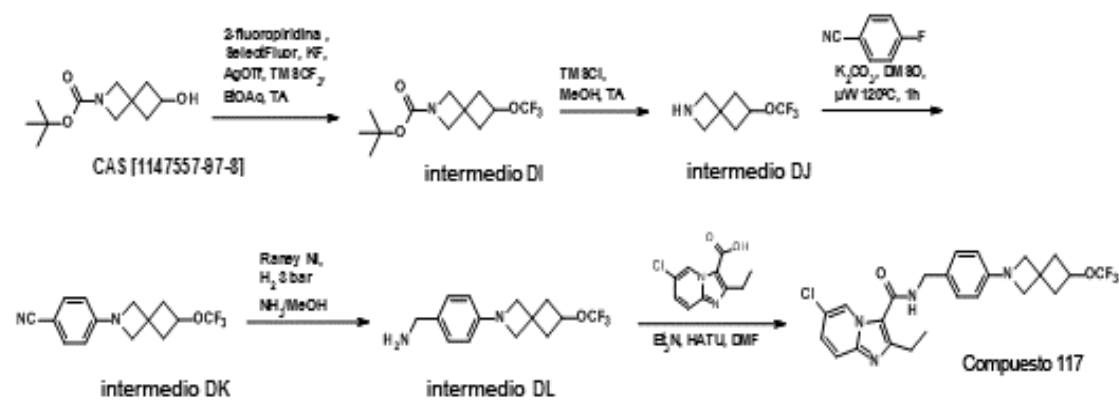
N.º de compuesto	Estructura
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

N.º de compuesto	Estructura
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

N.º de compuesto	Estructura
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

N.º de compuesto	Estructura
127	
128	
129	

Síntesis del compuesto 117, el compuesto 130 y el compuesto 131



Preparación del intermedio DI

Una suspensión de triflato de plata (3.6 g, 14.1 mmol), Selectfluor® (2.49 g, 7.03 mmol), fluoruro de potasio (1.09 g, 18.8 mmol) y 6-oxo-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato (CAS [1147557-97-8], 1.00 g, 4.69 mmol) se purgó con N₂. Después, se le añadieron EtOAc (24 ml), 2-fluoropiridina (1.21 ml, 14.1 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano 2 M en THF (7.03 ml, 14.1 mmol), la mezcla se purgó de nuevo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción entonces se filtró sobre Celite® y se evaporó a sequedad. El

producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 μm , 50 g, Merck, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: heptano/EtOAc de 90/10 a 50/50) para dar 0.64 g del intermedio DI como cristales blancos (49%).

Preparación del intermedio DJ

Se añadió clorotrimetilsilano (0.9 ml, 7.12 mmol) a una solución del intermedio DI (0.4 g, 1.42 mmol) en metanol anhidro (9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó al vacío para dar 0.308 g del intermedio DJ como una goma rosa pálida que cristalizó después de un periodo de reposo (cuant.).

Preparación del intermedio DK

Una suspensión del intermedio DJ (0.308 g, 1.42 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (CAS [1194-02-1], 0.346 g, 2.83 mmol) y carbonato de potasio (0.782 g, 5.66 mmol) en DMSO (7 ml) se calentó a 120°C usando un microondas en modo único (Biotage Initiator60) con una emisión de energía que varía de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijo]. La mezcla se diluyó en EtOAc, se lavó con agua (3 x) y salmuera (3 x), se secó sobre MgSO_4 , se retiró por filtración y se evaporó. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular, 15-40 μm , 24 g, Grace, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: heptano/EtOAc de 95/5 a 60/40) para dar 0.101 g del intermedio DK como un sólido blanco (25%).

Preparación del intermedio DL

En un autoclave, a una solución del intermedio DK (0.101 g, 0.36 mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (1.8 ml) se le añadió níquel Raney (~0.1 g, 1.7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a 300 kPa (3 bar) de H_2 durante 2 horas. La mezcla se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El filtrado se recogió en EtOAc y se filtró sobre una capa de Celite®. El filtrado se evaporó al vacío para dar 0.09 g del intermedio DL como un aceite incoloro (87%).

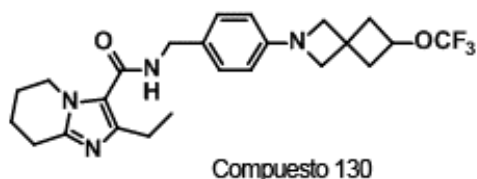
Preparación del compuesto 117

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.132 ml, 0.78 mmol) y HATU (125 mg, 0.33 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.072 g, 0.30 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió una solución del intermedio DL (0.09 g, 0.31 mmol) en DMF (1 ml) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad para dar 0.26 g como un aceite pardo. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (sílice irregular 15-40 μm , 12 g Grace, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc/MeOH (9:1) de 90/10 a 50/50) para obtener 0.126 g como un sólido amarillo. El producto se purificó por fase inversa (C18 esférica, 25 μm , 120 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: de 30% de $(\text{NH}_4\text{HCO}_3$ al 0.2%) ac., 70% de MeCN a 100% de MeCN) para dar 0.107 g de un sólido blanco que se trituyó en Et_2O , se filtró y se secó a alto vacío para producir 0.085 g del compuesto 117 como un sólido blanco (57%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.37 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 9.6, 1.5$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.79 (m, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.78 (d, $J = 11.6$ Hz, 4 H), 2.95 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.68 - 2.55 (m, 2 H), 2.45 - 2.38 (m, 2 H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

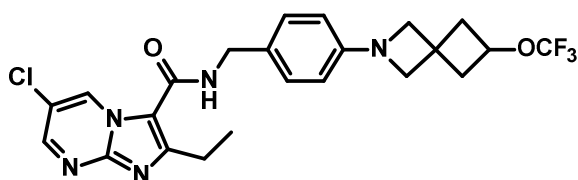
Preparación del compuesto 130



El compuesto 130 se preparó de la misma manera que el compuesto 117, partiendo del intermedio CI y el intermedio DL. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH normal 30 μm , 12 g Interchim, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc/MeOH de 70:25:5 a 40:50:10) para dar 0.099 g del compuesto 130 como un sólido blanquecino (31%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.09 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.79 (quint., $J = 7.3$ Hz, 1 H), 4.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.96 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.70 - 2.63 (m, 4 H), 2.58 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.47 - 2.39 (m, 2 H), 1.86 - 1.75 (m, 4 H), 1.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

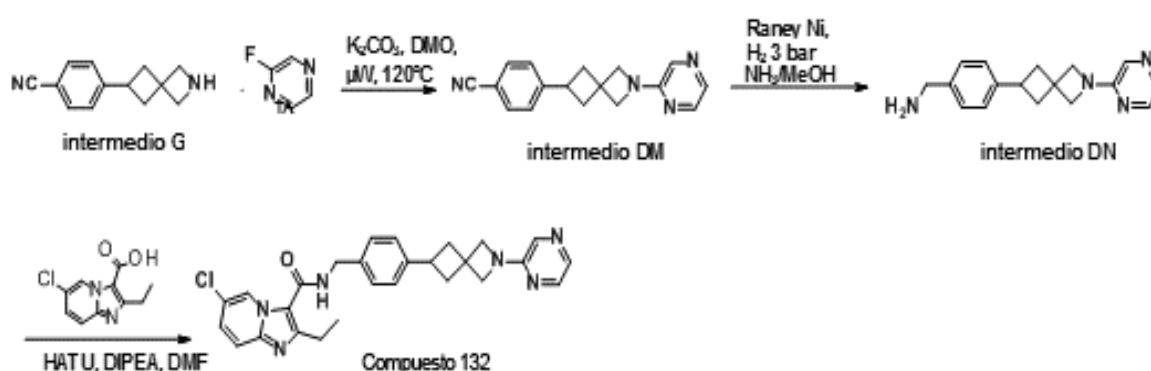
Preparación del compuesto 131



A una solución del intermedio L (250 mg, 1.03 mmol) en trietilamina (0.4 ml, 2.88 mmol) y DCM (8.5 ml) se le añadieron EDCI (300 mg, 1.57 mmol) y HOBT (210 mg, 1.55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añadió el intermedio DL (312 mg, 1.09 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se lavó con agua (2 x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 40 g, Grace, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 80/20 a 20/80) para dar un sólido amarillo pálido, que se trituró en etanol y se retiró por filtración para producir 0.248 g del compuesto 131 como un sólido blanco (49%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 8.49 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 6.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.79 (quin, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.40 (d a, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.7 (s, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 2.99 (c, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.67 – 2.63 (m, 2 H), 2.43 - 2.39 (m, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 132



Preparación del intermedio DM

Una suspensión del intermedio G (0.238 g, 1.01 mmol), 2-fluoropirazina (0.123 ml, 1.52 mmol) y carbonato de potasio (420 mg, 3.04 mmol) en DMSO (6.2 ml) se calentó a 120°C usando un microondas en modo único (Biotage initiator60) con una emisión de energía que varía de 0 a 400 W durante 1 h [tiempo de retención fijo]. La mezcla de reacción se evaporó en Genevac y se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 40 g, Merck, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil de DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para dar 0.194 g del intermedio DM como un sólido amarillo (69%).

Preparación del intermedio DN

Por consiguiente, el intermedio DN se preparó de la misma manera que el

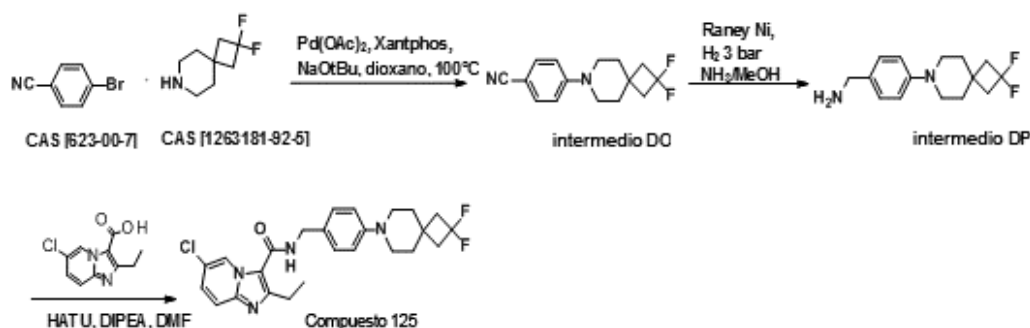
intermedio DL partiendo del intermedio DM, produciendo 0.169 g, 88%.

Preparación del compuesto 132

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.24 ml, 1.41 mmol) y HATU (0.227 g, 0.60 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.125 g, 0.54 mmol) en DMF (3.2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución del intermedio DN (0.152 g, 0.54 mmol) en DMF (3.2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ al 1% (2 x), agua (2 x) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 µm, 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para dar un sólido pardo, que se trituyó en Et₂O para producir 0.121 g del compuesto 132 como un sólido blanquecino (46%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.07 (s, 1 H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.50 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.17 (s, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.42 (quin, J = 8.9 Hz, 1 H), 2.99 (c, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.63 - 2.57 (m, 2 H), 2.33 - 2.27 (m, 2 H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 125 y el compuesto 133



Preparación del intermedio DO

Una solución de clorhidrato de 2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano (CAS [1263181-82-5], 0.3 g, 1.52 mmol), 4-bromobenzonitrilo (0.414 g, 2.28 mmol) y terc-butóxido de sodio (0.583 g, 6.07 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se desgasificó en atmósfera de N₂. Entonces, se le añadieron acetato de paladio II (0.034 g, 0.152 mmol) y Xantphos (0.088 g, 0.152 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó hasta 120°C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura

ambiente y se filtró sobre una capa de Celite®. La torta se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío. El crudo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 24 g, Grace, carga en seco (SiOH), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 90/10 a 50/50 para obtener 0.343 g del intermedio DO como un sólido amarillo (86%).

Preparación del intermedio DP

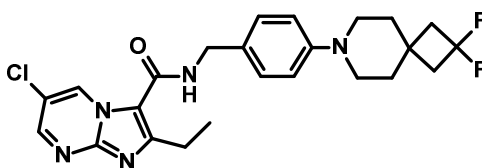
Por consiguiente, el intermedio DP se preparó de la misma manera que el intermedio DL partiendo del intermedio DO, produciendo 0.312 g, 90%.

Preparación del compuesto 125

Se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (0.21 ml, 1.20 mmol) y HATU (238 mg, 0.625 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.111 g, 0.481 mmol) en DMF (13 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, antes de la adición del intermedio DP (0.128 g, 0.481 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución sat. ac. de NaHCO_3 (dos veces) y salmuera (dos veces). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.269 g. El crudo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 40 g Grace Resolv, carga en seco (SiOH), gradiente de la fase móvil: heptano/EtOAc de 90/10 a 50/50) para obtener 0.199 g como un sólido pardo blanquecino. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 ac. al 1% (2 x), agua y salmuera (2 x), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para obtener 0.183 g. Se trituró en $i\text{Pr}_2\text{O}$, se filtró y se secó para obtener 0.146 g como un sólido blanco. Se disolvió en EtOH y se evaporó a sequedad (3 x) y se secó al vacío durante una noche para obtener 0.144 g del compuesto 125 como un sólido blanco (63%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.40 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.10 - 3.07 (m, 4 H), 2.96 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.39 (t, $J = 13.1$ Hz, 4 H), 1.70 - 1.67 (m, 4 H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

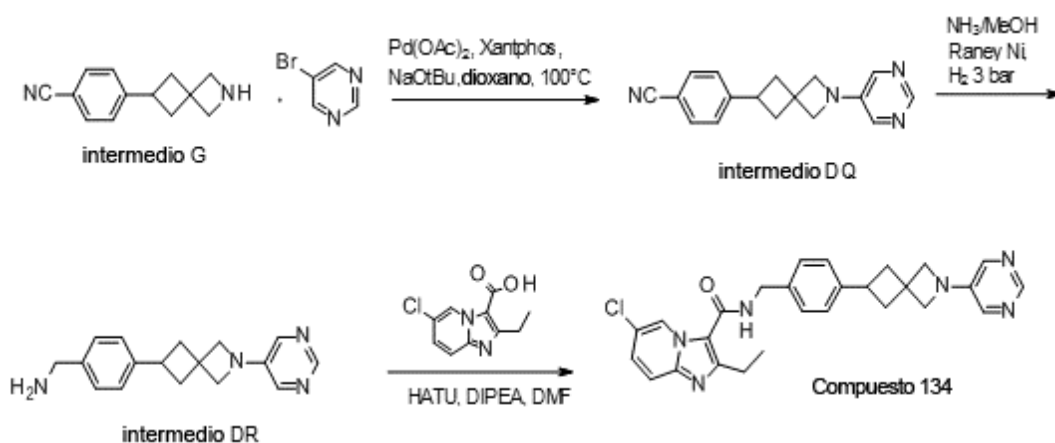
Preparación del compuesto 133



El compuesto 133 se preparó de la misma manera que el compuesto 125, partiendo del intermedio L y el intermedio DP. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 40 g Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/(AcOEt/MeOH 9/1) de 90/10 a 60/40; después C18 esférica 25 μm , 40 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: 0.2% de NH_4HCO_3 ac./MeCN de 65/35 a 25/75) para dar 0.083 g del compuesto 133 como un sólido blanco (36%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 8.51 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 4.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.10 - 3.06 (m, 4 H), 3.00 (c, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.39 (t, $J = 13.5$ Hz, 4H), 1.71 - 1.67 (m, 4 H), 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 134



Preparación del intermedio DQ

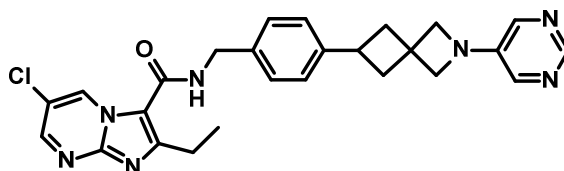
Se añadieron acetato de paladio (0.107 g, 117 μmol) y Xantphos (0.182 g, 293 μmol) a una mezcla del intermedio G (0.55 g, 2.34 mmol), 5-bromopirimidina (0.373 g, 2.34 mmol) y t-butoxido de sodio (0.676 g, 7.03 mmol) en 1,4-dioxano (8.3 ml). La atmósfera se evacuó y se rellenó con N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y DCM y se filtró sobre una capa de Celite®. El filtrado se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 120 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 100/0 a 95/5) para dar 0.306 g del intermedio DQ como un sólido amarillo (47%).

Preparación del intermedio DR

Por consiguiente, el intermedio DR se preparó de la misma manera que el

intermedio DL partiendo del intermedio DQ, produciendo 0.298 g, 96% como un sólido amarillo.

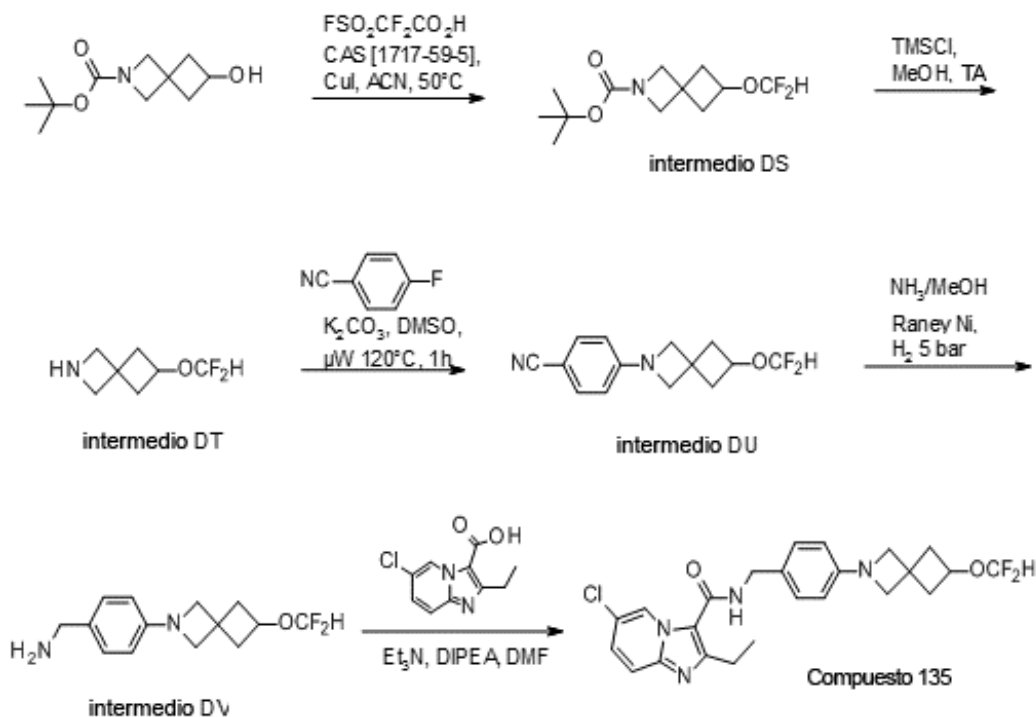
Preparación del compuesto 134



El compuesto 134 se preparó de la misma manera que el compuesto 132, partiendo de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1216142-18-5] y el intermedio DR. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 80 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para dar 0.268 g del compuesto 134 como un sólido blanco (56%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.03 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 7.88 Hz, 2 H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.46 - 3.36 (m, 1 H), 3.00 (c, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.62 - 2.58 (m, 2 H), 2.33 - 2.28 (m, 2 H), 1.29 - 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 135 y el compuesto 136



Preparación del intermedio DS

Una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (CAS [1717-59-5], 1.25 g, 7.03 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se añadió durante 1 h 30 min a una solución de 6-hidroxi-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS [1147557-97-8], 1.00 g, 4.69 mmol) y yoduro de cobre (0.179 g, 0.94 mmol) en acetonitrilo (12 ml) a 50°C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 50°C durante 30 min, después se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 µm, 80 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 100/0 a 70/30) para dar 0.788 g del intermedio DS como un sólido blanco (64%).

Preparación del intermedio DT

Por consiguiente, el intermedio DT se preparó de la misma manera que el intermedio DJ partiendo del intermedio DS, produciendo 0.563 g, cuantitativo, como un aceite incoloro, usado tal cual.

Preparación del intermedio DU

Por consiguiente, el intermedio DU se preparó de la misma manera que el intermedio DK partiendo del intermedio DT, produciendo 0.445 g, 60% como un sólido blanco.

Preparación del intermedio DV

Por consiguiente, el intermedio DV se preparó de la misma manera que el intermedio DL partiendo del intermedio DU, produciendo 0.433 g, 96% como un aceite incoloro.

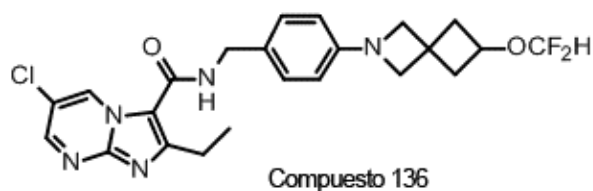
Preparación del compuesto 135

El compuesto 135 se preparó de la misma manera que el compuesto 132, partiendo de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1216142-18-5] y el intermedio DV. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 µm, 80 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil: de DCM al 100%, MeOH al 0% a DCM al 95%, MeOH al 5%) para dar 0.176 g del compuesto 135 como un sólido blanco (53%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.38 (t a, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.62 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.54 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.40 (d,

J = 6.0 Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.95 (c, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.59 - 2.55 (m, 2 H), 2.30 - 2.26 (m, 2 H), 2.28, 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)

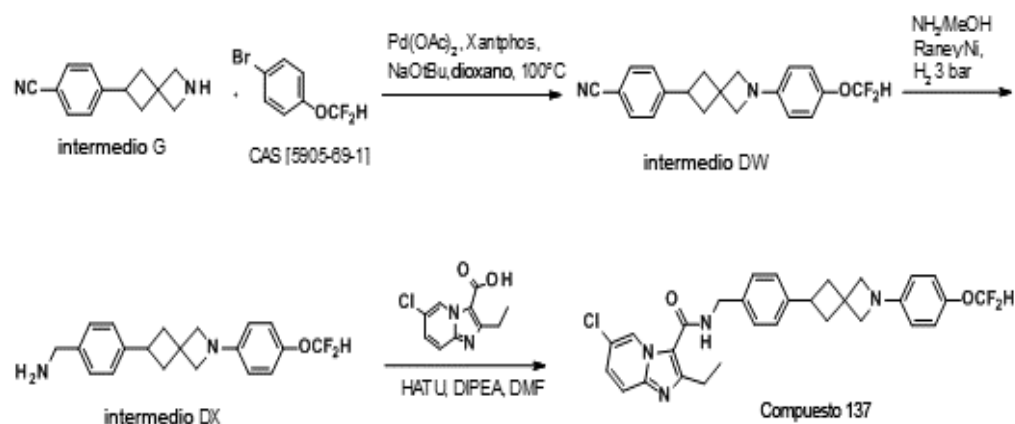
Preparación del compuesto 136



El compuesto 136 se preparó de la misma manera que el compuesto 135, partiendo del intermedio L y el intermedio DV. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 80 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para dar 0.127 g del compuesto 136 como un sólido blanco (38%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.38 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.62 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.37 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.54 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.99 (c, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.59 - 2.54 (m, 2 H), 2.30 - 2.25 (m, 2 H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 137



Preparación del intermedio DW

Por consiguiente, el intermedio DW se preparó de la misma manera que el intermedio DQ partiendo del intermedio G y 4-bromodifluorometoxibenceno CAS [5905-69-1], produciendo 0.13 g como un sólido blanco (30%).

Preparación del intermedio DX

Por consiguiente, el intermedio DX se preparó de la misma manera que el

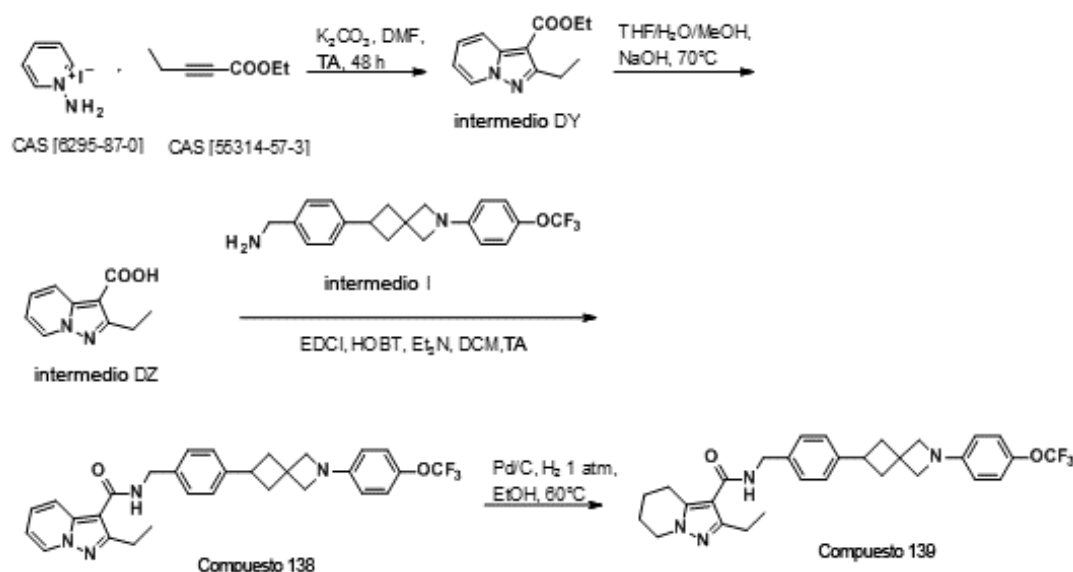
intermedio DR partiendo del intermedio DW, produciendo 0.264 g como un sólido blanco (90%).

Preparación del compuesto 137

El compuesto 137 se preparó de la misma manera que el compuesto 132, partiendo de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1216142-18-5] y el intermedio DX. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil DCM/MeOH de 100/0 a 90/10) para dar 0.132 g del compuesto 137 como un sólido blanco (69%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.07 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.47 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.43 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.46 - 3.36 (m, 1 H), 2.99 (c, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.59 - 2.54 (m, 2 H), 2.30 - 2.25 (m, 2 H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 138 y el compuesto 139



Preparación del intermedio DY

Se añadió 2-pentinoato de etilo (18 ml, 135 mmol) a una solución de yoduro de 1-aminopiridinio (25 g, 113 mmol) y carbonato de potasio (19 g, 135 mmol) en DMF (250 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se evaporó a sequedad. El residuo se solubilizó en EtOAc y se lavó con salmuera (3 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 14.5 g de un sólido pardo, que se trituroó sucesivamente en Et_2O y MeCN, y se

filtró para dar 8.1 g del intermedio DY como un sólido blanquecino. El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por LC preparativa (SiOH normal 30 μ m, 120 g Interchim, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 100/0 a 70/30) para dar 1.2 g adicionales del intermedio 73 como un sólido blanco (rendimiento global: 38%).

Preparación del intermedio DZ

Se añadió hidróxido de sodio acuoso 8 M (20 ml, 164 mmol) a una solución del intermedio DY (7 g, 32.1 mmol) en THF (39 ml) y metanol (39 ml). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante una noche. Se añadió HCl (1 M) a la mezcla hasta pH ~7-8. El precipitado resultante se filtró y se secó a alto vacío para dar 5.3 g del intermedio DZ como un sólido blanquecino (87%).

Preparación del compuesto 138

A una solución del intermedio DY (0.1 g, 0.52 mmol) y trietilamina (0.188 ml, 1.36 mmol) en DCM (6 ml) se le añadieron EDCI (0.152 g, 0.78 mmol) y HOBt (0.108 g, 0.78 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición del intermedio I (0.202 g, 0.56 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativas (SiOH normal 30 μ m, 25 g Interchim, carga en seco (Celite®), fase móvil: heptano/AcOEt/MeOH 100:35:5; después C18 esférica 25 μ m, 40 g YMC-ODS-25, carga líquida (MeOH/MeCN), gradiente de la fase móvil: 0.2% de NH₄HCO₃ ac./MeCN de 50:50 a 0:100 después 100% de MeCN) para dar un sólido blanco, se trituroó adicionalmente en Et₂O para dar 0.145 g del compuesto 138 como un sólido blanco (52%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.18 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.40 – 7.36 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.95 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.45 – 3.35 (m, 1 H), 3.01 (c, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.59 - 2.55 (m, 2 H), 2.31 - 2.25 (m, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

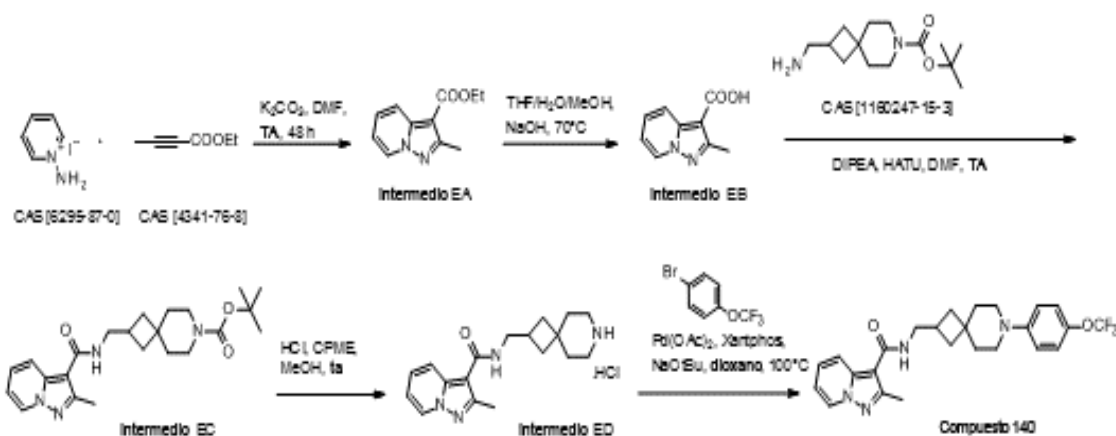
Preparación del compuesto 139

El compuesto 138 (0.1 g, 0.187 mmol) se disolvió en etanol (1.3 ml) y se trató con Pd/C al 10% (10 mg). La reacción se agitó en atmósfera de H₂ a presión

atmosférica a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se aclaró con EtOAc. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 µm, 24 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 70/30 a 10/90) y para dar 0.065 g del compuesto 139 como un sólido blanco (65%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.69 (t a, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.38 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.26 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.96 (t a, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.50 - 3.43 (m, 1 H), 2.84 (t a, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.67 (c, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.60 - 2.56 (m, 2 H), 2.31 - 2.27 (m, 2 H), 1.93-1.88 (m, 2 H), 1.76-1.72 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 140, el compuesto 141 y el compuesto 142



Preparación del intermedio EA

Se añadió 2-butoato de etilo (CAS [4341-76-8], 6.2 ml, 54.0 mmol) a una solución de yoduro de 1-aminopiridinio (CAS [6295-37-0], 10 g, 45 mmol) y carbonato de potasio (7.5 g, 54 mmol) en DMF (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se solubilizó en EtOAc y se lavó con salmuera (3 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 5.1 g del intermedio EA como un sólido pardo (55%).

Preparación del intermedio EB

Por consiguiente, el intermedio EB se preparó de la misma manera que el intermedio DZ partiendo del intermedio EA, produciendo 3.7 g como un sólido blanquecino, 84%.

Preparación del intermedio EC

Una solución del intermedio EB (0.2 g, 1.14 mmol), HATU (0.475 g, 1.25 mmol) y diisopropiletilamina (0.47 ml, 3.41 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición de 2-(aminometil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (CAS [1160247-15-3], 0.303 g, 1.19 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se solubilizó en EtOAc y se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 al 1% (2 x), agua (2 x) y salmuera (2 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH normal 30 μm , 12 g Interchim, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: de Heptano/EtOAc/MeOH 100:0:0 a 70:25:5; después C18 esférica 25 μm , 40 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: 0.2% de NH_4HCO_3 ac./MeOH de 50:50 a 10:90 después 0.2% de NH_4HCO_3 ac./MeOH 10:90) para dar 0.318 g del intermedio EC como un aceite incoloro (68%).

Preparación del intermedio ED

Se añadió HCl 3 M en CPME (0.77 ml, 2.31 mmol) a una solución del intermedio EC (0.318 g, 0.77 mmol) en metanol (6 ml) a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl 3 M adicional en CPME (0.51 ml, 1.54 mmol) a 0°C y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad para dar 0.306 g del intermedio ED como un sólido blanco (cuant.).

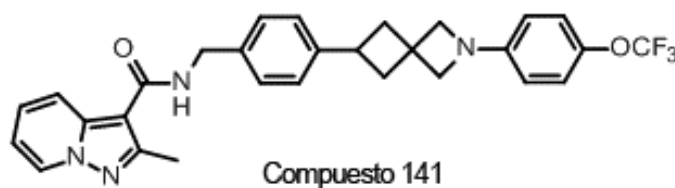
Preparación del compuesto 140

Una mezcla del intermedio ED (0.26 g, 0.745 mmol), 4-bromotrifluorometoxibenceno (0.166 ml, 1.12 mmol) y t-butoxido de sodio (0.286 g, 2.98 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó por borboteo de N_2 durante 10 min antes de la adición de acetato de paladio (0.016 g, 75 μmol) y Xantphos (0.043 g, 75 μmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante una noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite®. La torta se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se solubilizó en EtOAc y se lavó con salmuera (2 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 10 g Biotage, carga líquida (DCM), gradiente de la fase móvil: de heptano/EtOAc/MeOH 80:17:3 a 60:35:5; después C18 esférica 25 μm , 40

g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: 0.2% de NH_4HCO_3 ac./MeCN de 70:30 a 0:100 en 10 CV, después 5 CV a 0.2% de NH_4HCO_3 ac./MeCN 0:100) para dar 0.062 g del compuesto 140 como un sólido blanco (18%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.60 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.37 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.00 - 6.93 (m, 3 H), 3.37 - 3.30 (m, 2 H), 3.17 - 3.12 (m, 2 H), 3.07 - 3.05 (m, 2 H), 2.58 - 2.50 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 1.93 - 1.88 (m, 2 H), 1.69 - 1.65 (m, 2 H), 1.63 - 1.54 (m, 4 H)

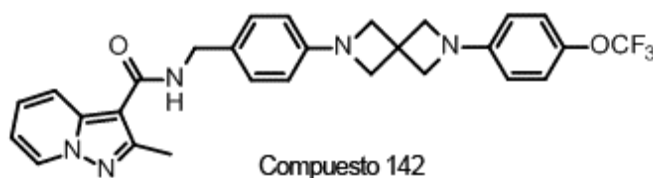
Preparación del compuesto 141



El compuesto 141 se preparó de la misma manera que el compuesto 140, partiendo del intermedio EB y el intermedio I. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 70/30 a 10/90) para dar 0.056 g del compuesto 141 como un sólido blanco (43%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.65 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.08 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.40 - 7.37 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.97-6.95 (m, 1 H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.41 (quin, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.60 - 2.55 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.30 - 2.26 (m, 2 H)

Preparación del compuesto 142

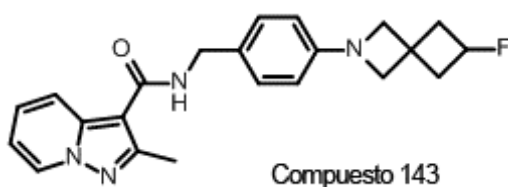


El compuesto 142 se preparó de la misma manera que el compuesto 140, partiendo del intermedio EB y el intermedio Q. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 70/30 a 10/90) y produciendo 0.165 g del compuesto 142 como un sólido blanco (62%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.98 (t, J =

5.8 Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.35 (m, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.97-6.93 (m, 1 H), 6.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 4 H), 3.95 (s, 4 H), 2.55 (s, 3 H)

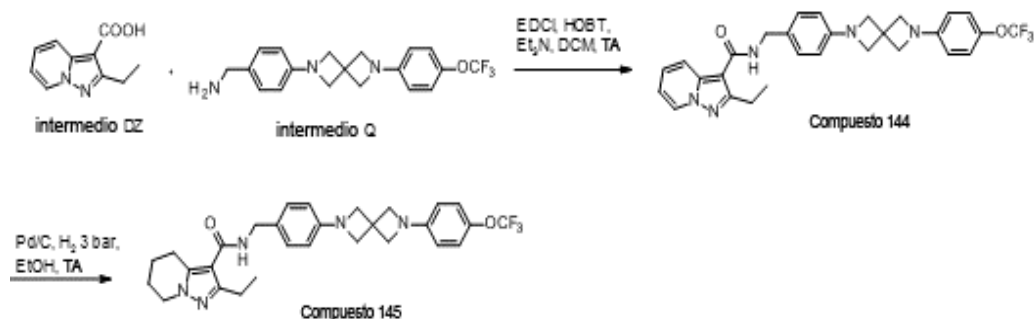
Preparación del compuesto 143



El compuesto 143 se preparó de la misma manera que el compuesto 140, partiendo del intermedio EB y el intermedio CC. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 70/30 a 10/90) para dar 0.252 g del compuesto 143 como un sólido blanco (74%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.98 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.35 (m, 1 H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.96-6.93 (m, 1 H), 6.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 5.01 (dq, $J = 56, 6.5$ Hz, 1 H), 4.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.76 (s, 2H), 3.74 (s, 2 H), 2.61 - 2.58 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.39 - 2.30 (m, 2 H)

Síntesis del compuesto 144 y el compuesto 145



Preparación del compuesto 144

El compuesto 144 se preparó de la misma manera que el compuesto 138, partiendo del intermedio DZ y el intermedio Q. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 70/30 a 10/90) para dar 0.128 g del compuesto 144 como un sólido blanco (51%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 8.06 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H),

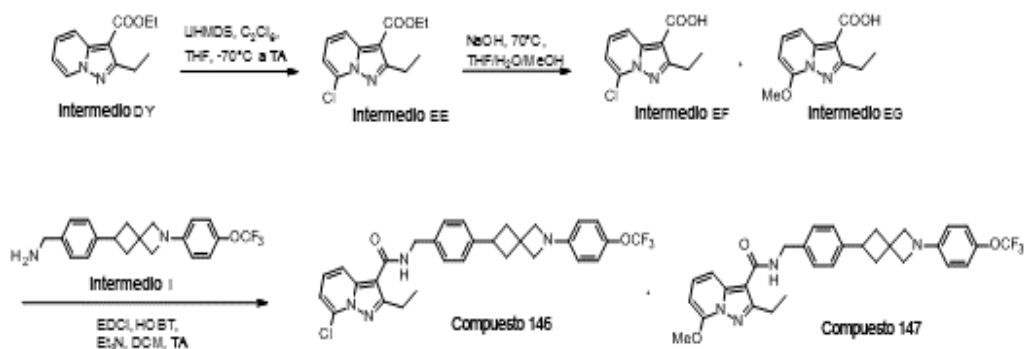
7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.95-6.92 (m, 1 H), 6.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 6.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 4 H), 3.95 (s, 4 H), 2.99 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

Preparación del compuesto 145

El compuesto 144 (0.32 g, 0.56 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se trató con Pd/C al 10% (0.064 g, 0.060 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 300 kPa (3 bar) de H_2 a temperatura ambiente durante 3 días, después se filtró sobre una capa de Celite® y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 24 g, Grace, carga líquida (DCM), gradiente de la fase móvil heptano/(EtOAc/MeOH) (9:1) de 90/0 a 20/80; después C18 esférica, 25 μ m, 40 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: de 50% (NH_4HCO_3 ac. al 0.2%), 50% de MeCN a 100% de MeCN después MeCN al 100%) para dar 0.184 g del compuesto 145 como un sólido blanco (56%).

1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.69 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 6.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.27 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 4.0 (s, 4 H), 3.99 – 3.94 (m, 2 H), 3.94 (s, 4 H), 2.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.67 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.94 – 1.88 (m, 2 H), 1.77 - 1.72 (m, 2 H), 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 146 y el compuesto 147



Preparación del intermedio EE

Se añadió gota a gota LiHMDS 1.5 M (2.64 ml, 3.96 mmol) a una solución agitada del intermedio DY (0.721 g, 3.30 mmol) en THF (10 ml) a $-70^\circ C$ en atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a $-70^\circ C$ durante 2 h, después se le añadió gota a gota hexafluoroetano (0.938 g, 3.96 mmol) en THF (2 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h y se interrumpió con agua y NH_4Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó

sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.913 g del intermedio EE (cuant.), usado tal cual en la siguiente etapa.

Preparación del intermedio EF/EG

Se añadió hidróxido de sodio 8 M (2.05 ml, 16.4 mmol) a una solución del intermedio EE (813 mg, 3.22 mmol) en THF (3.9 ml) y MeOH (3.9 ml), la mezcla resultante se agitó a 70°C durante una noche. Se añadió HCl (1 M) a la mezcla hasta pH 1. El precipitado resultante se filtró y se secó a alto vacío a 50°C para dar 0.612 g de una mezcla del intermedio EF y EG, usada tal cual en la siguiente etapa.

Preparación del compuesto 146 y el compuesto 147

Los compuestos 146 y 147 se prepararon de la misma manera que el compuesto 138, partiendo de la mezcla de los intermedios EF/EG y el intermedio I. Los productos en bruto se purificaron por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 24 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 70/30 a 10/90) para dar 0.128 g (61%) del compuesto 146 y 0.037 g (17%) del compuesto 147, ambos como un sólido blanco.

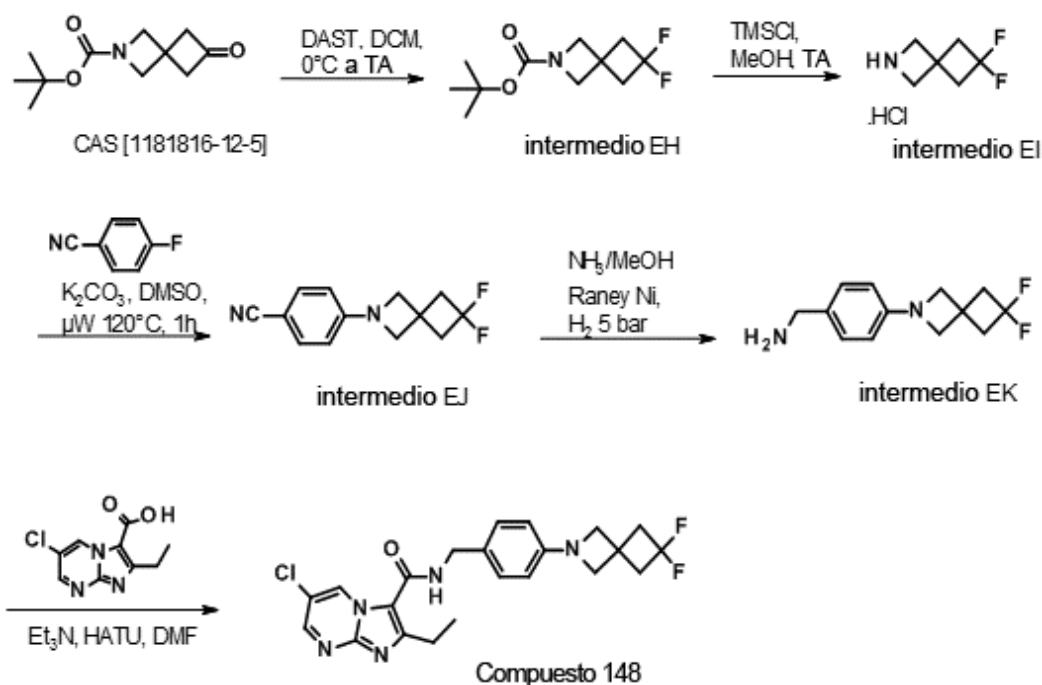
Compuesto 146

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.42 - 7.38 (m, 1 H), 7.31 - 7.26 (m, 3 H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 4.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.43 - 3.38 (m, 1 H), 3.04 (c, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.60 - 2.54 (m, 2 H), 2.31 - 2.25 (m, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)

Compuesto 147

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.36 (m, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 6.46 - 6.44 (m, 3 H), 4.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.46 - 3.38 (m, 1 H), 3.00 (c, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.60 - 2.54 (m, 2 H), 2.31 - 2.25 (m, 2 H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 148



Preparación del intermedio EH

A una solución de 6-oxo-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS [1181816-12-5], 1 g, 4.73 mmol) en DCM seco (50 ml) a 0°C se le añadió DAST (1.86 ml, 14.2 mmol), después la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió DAST adicional (0.62 ml, 1 equiv., 4.73 mmol), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se inactivó con NaHCO_3 sat., después se agitó durante 10 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se retiraron por filtración y se evaporaron a sequedad para dar 1.02 g del intermedio EH como un sólido amarillo (76%).

Preparación del intermedio EI

Por consiguiente, el intermedio 83 se preparó de la misma manera que el intermedio DJ partiendo del intermedio EH, produciendo 0.764 g como un sólido beige.

Preparación del intermedio EJ

Por consiguiente, el intermedio EJ se preparó de la misma manera que el intermedio DK y 4-fluorobenzonitrilo partiendo de intermedio EI, produciendo 0.608 g como un sólido blanco, 74%.

Preparación del intermedio EK

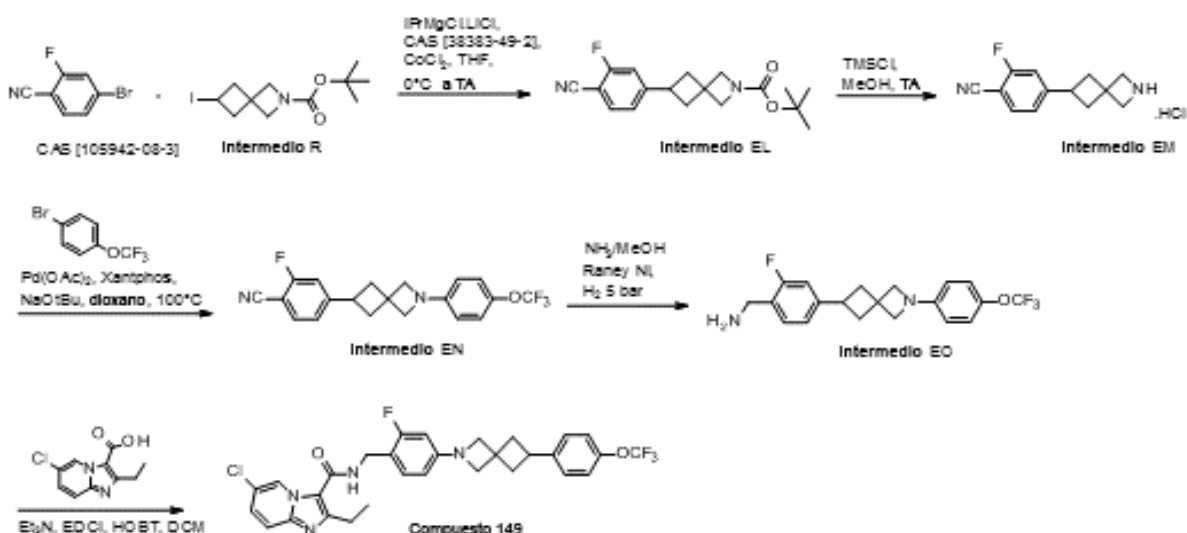
Por consiguiente, el intermedio EK se preparó de la misma manera que el intermedio DL partiendo del intermedio EJ, produciendo 0.559 g como un sólido azul, 74%.

Preparación del compuesto 148

El compuesto 148 se preparó de la misma manera que el compuesto 117 (usando trietilamina en lugar de DIPEA), partiendo del intermedio L y el intermedio EK. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 40 g, Grace, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/(EtOAc/MeOH) (9:1) de 85/15 a 40/60) para dar 0.285 g del compuesto 148 como un sólido blanco (70%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.38 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.85 (s, 4 H), 2.99 (c, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.84 (t, J = 12.6 Hz, 4 H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 149



Preparación del intermedio EL

Se añadió $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ 1.3 M (7.14 ml, 9.28 mmol) a una solución de 2-fluoro-4-bromobenzonitrilo en THF anhidro (25 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 . La solución resultante se agitó a 0°C durante 4 h bajo un chorro de N_2 , antes de guiarla (aprox. 30 min) a una solución del intermedio R y N1,N1,N2,N2-tetrametilciclohexano-1,2-diamina (CAS [38383-49-2], 0.063 g, 0.37 mmol) y CoCl_2 (0.04 g, 0.31 mmol) en THF anhidro (25 ml) en atmósfera de N_2 , a 0°C . La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se inactivó con agua. Se añadió EtOAc, la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se retiraron por filtración y se evaporaron a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH normal, 30 μm , 80 g, Interchim, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 95/5 a 60/40; después C18 esférica, 25 μm , 120 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: de 20% de $(\text{NH}_4\text{HCO}_3 \text{ ac. al } 0.2\%)$, 80% de MeCN a 100% de MeCN) para dar 0.933 g del intermedio EL como un sólido blanco, 95%.

Preparación del intermedio EM

Por consiguiente, el intermedio EM se preparó de la misma manera que el intermedio DJ partiendo del intermedio EL, produciendo 0.608 g como un sólido blanco, 74%.

Preparación del intermedio EN

Por consiguiente, el intermedio EN se preparó de la misma manera que el intermedio DW partiendo del intermedio EM y 4-bromotri fluorometoxibenceno, produciendo 0.478 g como un sólido blanco, 44%.

Preparación del intermedio EO

Por consiguiente, el intermedio EO se preparó de la misma manera que el intermedio DL partiendo del intermedio EN, produciendo 0.18 g como un sólido azul, 89%.

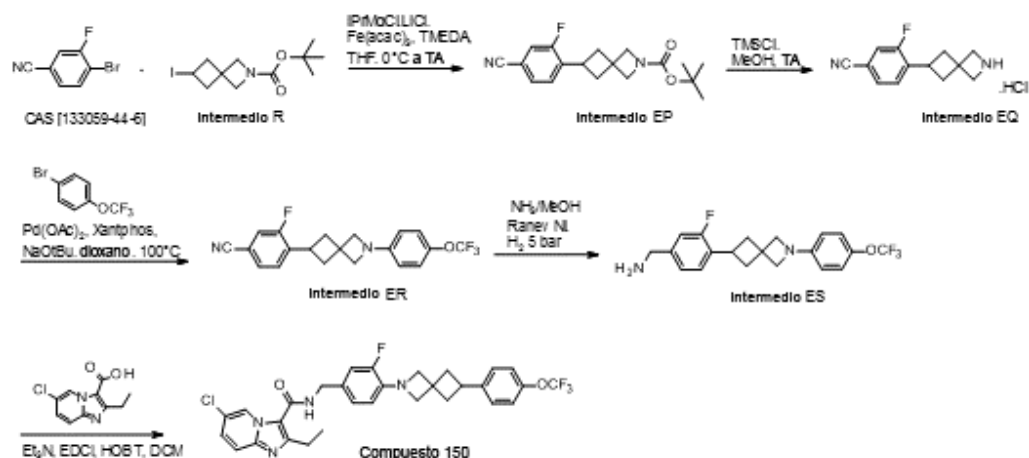
Preparación del compuesto 149

El compuesto 149 se preparó de la misma manera que el compuesto 131, partiendo de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1216142-18-5] y el intermedio EO. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 24 g, Grace, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/(EtOAc/MeOH) (9:1) de 95/5 a 50/50; después C18 esférica, 25 μm , 40 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: de 50% $(\text{NH}_4\text{HCO}_3 \text{ ac. al } 0.2\%)$, 50% de MeCN a 100% de MeCN después 100% de MeCN) para dar 0.148 g del compuesto 149 como un sólido blanco (41%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.46 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J = 9.5, 2.2$ Hz, 1 H), 7.36 (t, $J = 7.9$

Hz, 1 H), 7.15 - 7.06 (m, 4 H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.54 (d a, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.44 (quin, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.98 (c, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.59 - 2.55 (m, 2 H), 2.32 - 2.28 (m, 2 H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 150



Preparación del intermedio EP

Se añadió $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ 1.3 M (10.5 ml, 13.7 mmol) a una solución de 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo (1.39 g, 6.96 mmol) en THF anhidro (8 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 . La solución resultante se agitó a 0°C durante 4 h bajo un chorro de N_2 . Esta solución se añadió gota a gota durante 1 h a una solución del intermedio R (0.75 g, 2.32 mmol), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.082 g, 0.23 mmol) y TMEDA (0.84 ml, 5.57 mmol) en THF anhidro (15 ml) en atmósfera de N_2 , a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se inactivó con NH_4Cl . Se añadieron EtOAc y agua, la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 50 g, Merck, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 100/0 a 65/35) para dar 0.391 g del intermedio EP como un sólido amarillo (53%).

Preparación del intermedio EQ

Por consiguiente, el intermedio EQ se preparó de la misma manera que el intermedio EM partiendo del intermedio EP, produciendo 0.325 g como una gorma verde, cuant.

Preparación del intermedio ER

Por consiguiente, el intermedio ER se preparó de la misma manera que el

intermedio EN partiendo del intermedio EQ y 4-bromotrifluorometoxibenceno, produciendo 0.385 g como un sólido blanco, 81%.

Preparación del intermedio ES

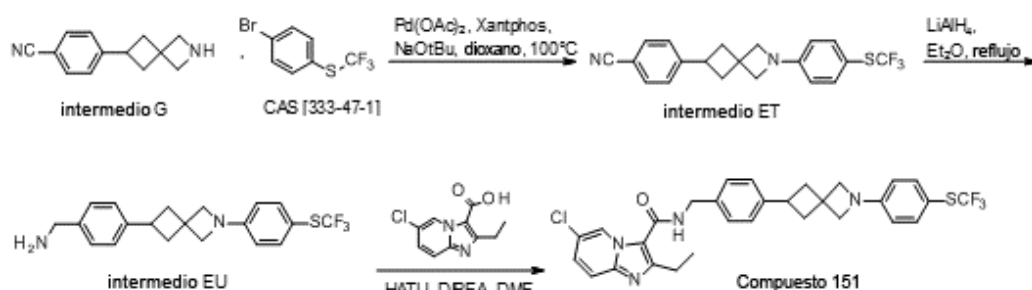
Por consiguiente, el intermedio ES se preparó de la misma manera que el intermedio EO partiendo del intermedio ER, produciendo 0.229 g como un sólido gris, 59%.

Preparación del compuesto 150

El compuesto 150 se preparó de la misma manera que el compuesto 149, partiendo de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1216142-18-5] y el intermedio ES. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 24 g, Grace, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/(EtOAc/MeOH) (9:1) de 95/5 a 50/50) para dar 0.289 g del compuesto 150 como un sólido blanco (84%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.19 - 7.11 (m, 4 H), 6.45 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.51 (d a, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.57 (quin, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.00 (c, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.61 - 2.56 (m, 2 H), 2.37 - 2.31 (m, 2 H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 151



Preparación del intermedio ET

Por consiguiente, el intermedio ET se preparó de la misma manera que el intermedio DQ partiendo del intermedio G y 1-bromo-4-(trifluorometiltio)benceno CAS [333-47-1] produciendo 0.37 g como un sólido rojizo, 60%.

Preparación del intermedio EU

El intermedio ET (0.32 g, 0.855 mmol) se añadió en porciones a una suspensión de LiAlH_4 (0.04 g, 1.05 mmol) en Et_2O seco (8 ml) a 0°C en atmósfera de

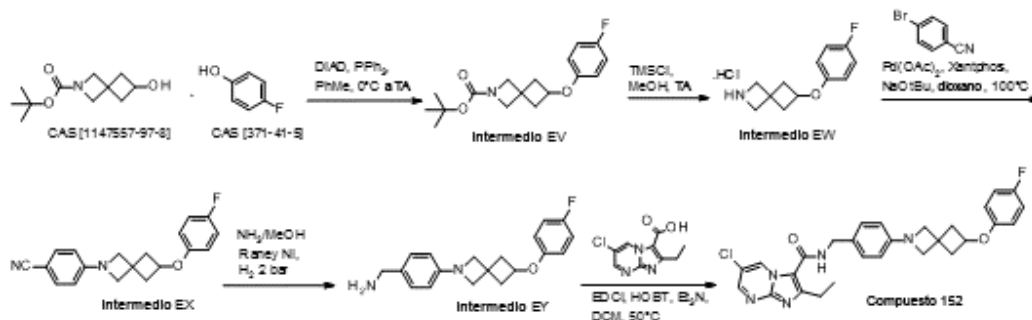
N₂. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, después a reflujo durante 3 h y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se filtró sobre una capa de Celite®. La torta se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó a sequedad para dar 0.328 g del intermedio EU como un sólido amarillo pálido (cuant.).

Preparación del compuesto 151

El compuesto 151 se preparó de la misma manera que el compuesto 150, partiendo de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1216142-18-5] y el intermedio EU. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g, Merck, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 90/10 a 10/90) para dar 0.189 g del compuesto 151 como un sólido blanco (41%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.47 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.49 - 7.41 (m, 3 H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.50 (d a, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.32 (quin, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.99 (c, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.66 - 2.62 (m, 2 H), 2.33 - 2.27 (m, 2 H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 152



Preparación del intermedio EV

Una solución de DIAD (0.74 ml, 3.75 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió a una solución de 6-oxo-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato (CAS [1147557-97-8], 0.8 g, 3.75 mmol), 4-fluorofenol (0.421 g, 3.75 mmol) y trifenilfosfina (1.48 g, 5.63 mmol) en tolueno (35 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente durante una noche. Se añadió 4-fluorofenol adicional (0.21 g, 1.88 mmol) y la reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, después se disolvió en un mínimo de éter dietílico y se enfrió hasta 0°C. Se añadió un gran exceso de heptano y la mezcla resultante se evaporó

al vacío, lo que indujo la precipitación de PPh_3O , que se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil: heptano/ EtOAc de 90/10 a 50/50) para dar 1.07 g del intermedio EV como un sólido amarillo (no obtenido puro, sino involucrado tal cual en la siguiente etapa).

Preparación del intermedio EW

Una solución del intermedio EV (0.945 g, 3.08 mmol) y clorotrimetilsilano (1.95 ml, 15.4 mmol) en metanol anhidro (31 ml) se agitó en atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla de reacción entonces se evaporó a sequedad y el residuo se trituró en Et_2O , se filtró y se secó para dar 0.543 g del intermedio EW como un sólido beige (85%).

Preparación del intermedio EX

Una mezcla del intermedio EW (0.393 g, 1.90 mmol), 4-bromobenzonitrilo (0.518 g, 2.84 mmol) y t-butoxido de sodio (0.729 g, 7.59 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó en atmósfera de N_2 . Entonces, se le añadieron acetato de paladio (0.043 g, 0.190 mmol) y Xantphos (0.11 g, 0.190 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se calentó hasta 120°C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre una capa de Celite®. La torta se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 80 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/ EtOAc de 90/10 a 50/50) para dar 0.24 g del intermedio EX como un sólido amarillo (41%).

Preparación del intermedio EY

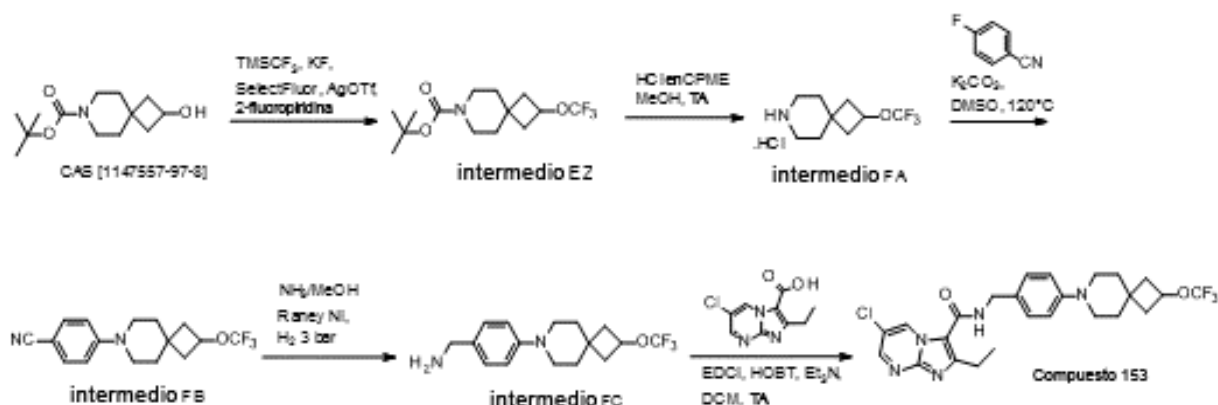
Por consiguiente, el intermedio EY se preparó de la misma manera que el intermedio ES partiendo del intermedio EX, produciendo 0.304 g como un sólido blanco, 97%.

Preparación del compuesto 152

El compuesto 152 se preparó de la misma manera que el compuesto 131 (calentamiento a 50°C), partiendo del intermedio L y el intermedio EY. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/ EtOAc de 90/10 a 10/90) para dar 0.157 g del compuesto 152 como un sólido amarillo (67%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.38 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.86 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 2 H), 6.39 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.63 (quin, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 2.99 (c, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.75-2.72 (m, 2 H), 2.26-2.22 (m, 2 H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 153



Preparación del intermedio EZ

Se disolvieron triflato de plata (4.79 g, 18.6 mmol), Selectfluor (3.30 g, 9.32 mmol), fluoruro de potasio (1.44 g, 24.9 mmol) y 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (CAS [240401-28-9], 1.50 g, 6.22 mmol) en acetato de etilo (33 ml). Se añadieron 2-fluoropiridina (1.60 ml) y trifluorometiltrimetilsilano 2 M (9.32 ml, 18.6 mmol) en atmósfera de N_2 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla de reacción entonces se filtró sobre Celite® y se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 120 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil: heptano/EtOAc de 90/10 a 80/20) para dar 0.855 g del intermedio EZ como un sólido blanco (44%).

Preparación del intermedio FA

El intermedio EZ (0.853 g, 2.76 mmol) se disolvió en metanol (21 ml) y se trató con HCl 3 M en CPME (4.6 ml, 13.8 mmol) a 0°C . Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 0.674 g del intermedio FA como un sólido blanco (99%).

Preparación del intermedio FB

Una suspensión del intermedio FA (0.67 g, 3.21 mmol), 4-fluorobenzonitrilo

(0.79 g, 6.45 mmol) y carbonato de potasio (3.53 g, 25.5 mmol) en DMSO (32 ml) se calentó a 120°C durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x) y salmuera (2 x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 µm, 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 90/10 a 70/30) para dar 0.747 g del intermedio FB como un sólido blanco (70%).

Preparación del intermedio FC

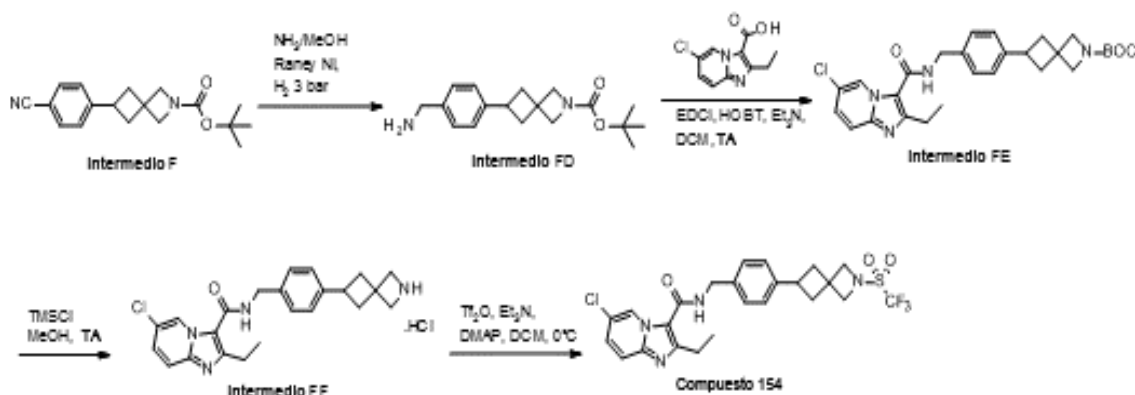
Por consiguiente, el intermedio FC se preparó de la misma manera que el intermedio ES partiendo del intermedio FB, produciendo 0.241 g como un sólido blanco, 95%.

Preparación del compuesto 153

El compuesto 153 se preparó de la misma manera que el compuesto 152, partiendo del intermedio L y el intermedio 103. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 µm, 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 90/10 a 10/90) para dar 0.222 g del compuesto 153 como un sólido amarillo (59%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.39 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.89 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.09 - 3.07 (m, 2 H), 3.04 - 3.02 (m, 2 H), 3.00 (c, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.36 - 2.32 (m, 2 H), 1.98 - 1.94 (m, 2 H), 1.66 - 1.64 (m, 4 H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 154



Preparación del intermedio FD

Por consiguiente, el intermedio FD se preparó de la misma manera que el

intermedio ES partiendo del intermedio F, produciendo 1.29 g como un sólido blanco, 81%.

Preparación del intermedio FE

A una solución de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (CAS [1216142-18-5], 0.117 g, 0.504 mmol) en DCM (5.1 ml) y trietilamina (0.18 ml) se le añadieron EDCI (145 mg, 0.756 mmol) y HOBt (103 mg, 0.760 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añadió el intermedio FD (0.162 g, 0.536 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se lavó con agua (2 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.293 g del intermedio FE como un aceite incoloro (cuant.), usado tal cual en la siguiente etapa.

Preparación del intermedio FF

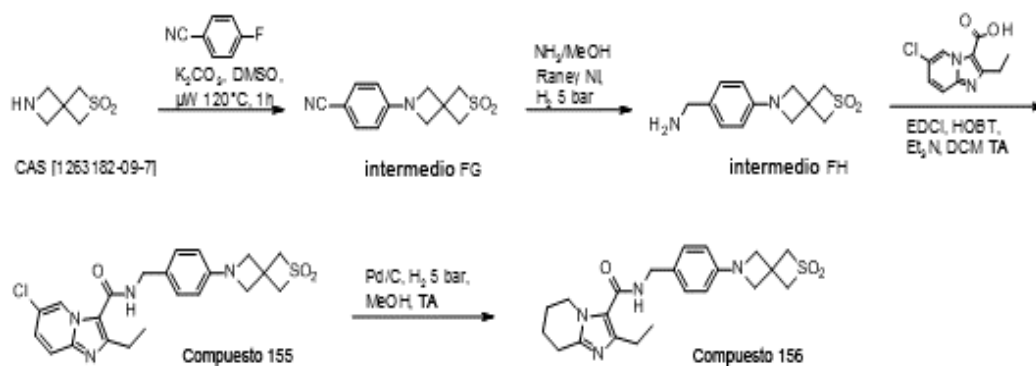
A una solución del intermedio FE (0.291 g, 0.572 mmol) en metanol (5.9 ml) se le añadió trimetilclorosilano (0.37 ml, 2.94 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad para dar 0.304 g del intermedio FF como una espuma amarilla pálida (cuant.).

Preparación del compuesto 154

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0.12 ml, 0.696 mmol) a una solución del intermedio FF (155 mg, 0.348 mmol) y DMAP (2.13 mg, 17.4 μmol) en trietilamina (0.39 ml, 2.78 mmol) y DCM (5.3 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 6 h. Se le añadió agua y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 90/10 a 10/90) para obtener 186 mg de un sólido amarillo pálido, que se trituró en heptano y se purificó por LC preparativa (C18 esférica 25 μm , 40 g YMC-ODS-25, carga en seco (Celite®), gradiente de la fase móvil: 0.2% de NH_4HCO_3 ac./MeCN de 90/10 a 0/100) para dar 0.112 g del compuesto 154 como un sólido blanco (59%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.07 (s, 1 H), 8.47 (s a, 1 H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.46 (d a, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.30 (d a, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.20 (d a, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.49 (d a, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.39-3.31 (m, 1 H), 2.98 (c, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.63 - 2.58 (m, 2 H), 2.34-2.29 (m, 2 H), 1.26 (t a, J = 7.3 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 155 y el compuesto 156



Preparación del intermediario FG

Por consiguiente, el intermediario FG se preparó de la misma manera que el intermediario DK partiendo de 2,2-dióxido de 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano CAS [1263182-09-7] y 4-fluorobenzonitrilo, produciendo 0.206 g como un sólido blanco, 51%.

Preparación del intermediario FH

Por consiguiente, el intermediario FH se preparó de la misma manera que el intermediario ES partiendo del intermediario FG, produciendo 0.208 g como un sólido blanco, 93%.

Preparación del compuesto 155

El compuesto 155 se preparó de la misma manera que el compuesto 153, partiendo de ácido 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico CAS [1216142-18-5] y el intermediario FH. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm, 24 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 90/10 a 10/90) y produciendo 0.252 g del compuesto 155 como un sólido blanco (69%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.40 (s a, 1 H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 1.5 Hz, 4 H), 4.41 (s a, 2 H), 3.99 (s, 4 H), 2.96 (c, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)

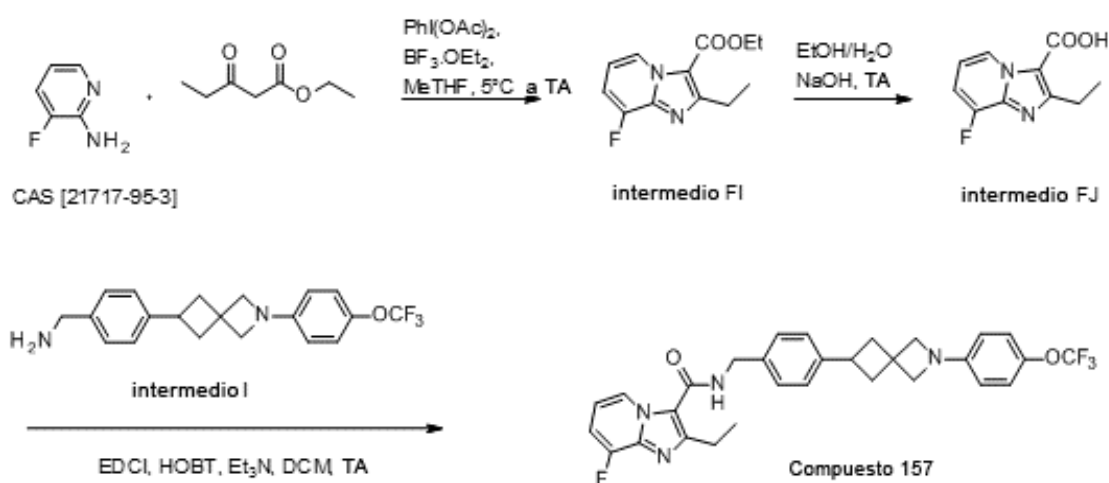
Preparación del compuesto 156

Una solución del compuesto 155 (0.117 g, 255 μmol) en metanol (5.6 ml) se desgasificó por borboteo de N₂ durante 5 min antes de la adición de Pd/C al 10% (8.99 mg, 8.44 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a 500

kPa (5 bar) de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite®, se aclaró con EtOAc y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH normal 15-40 µm, 24 g Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 70/30 a 0/100 después MeOH al 100%) para dar 0.095 g del compuesto 156 como un sólido blanco (69%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.10 (t a, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.46 (s, 4 H), 4.29 (d a, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.98 (s, 4 H), 3.97 - 3.94 (m, 2 H), 2.71 - 2.68 (m, 2 H), 2.58 (c, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.83-1.78 (m, 4 H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Síntesis del compuesto 157



Preparación del intermedio FI

Una solución de 2-amino-3-fluoropiridina (CAS [21717-95-3], 0.2 g, 1.78 mmol) en Me-THF (9 ml) se enfrió hasta 5°C. Se le añadieron sucesivamente 3-oxovaleratoetil 3-oxovalerato de etilo (0.50 ml, 3.53 mmol), diacetato de yodobenceno (0.578 g, 1.79 mmol) y trifluoruro eterato de boro (0.024 ml, 0.089 mmol). La solución se agitó a 5°C durante 2 h y después se calentó hasta temperatura ambiente durante una noche. Se le añadieron EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 µm, 120 g, Grace, carga líquida (DCM), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 90/10 a 70/30) para dar 0.274 g del intermedio FI como un sólido blanco (65%).

Preparación del intermedio FJ

A una solución del intermedio FI (0.172 g, 0.73 mmol) en agua (2.4 ml) y etanol (2.4 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0.088 g, 2.19 mmol) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó hasta pH 3 con HCl (3 N). El EtOH se evaporó y el residuo se basificó con solución de KOH. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se acidificó con HCl (1 M) hasta pH 1 y el sólido blanco se filtró y se secó para dar 0.119 g del intermedio FJ como un sólido blanco (79%).

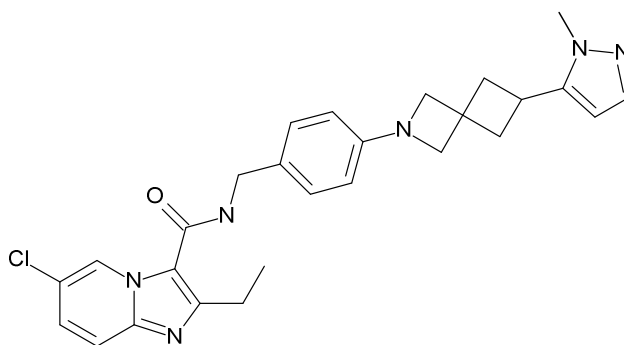
Preparación del compuesto 157

El compuesto 157 se preparó de la misma manera que el compuesto 131, partiendo del intermedio FJ y el intermedio I. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 40 g, Grace, carga en seco (sílice), gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc de 90/10 a 10/90) para dar 0.091 g de JNJ-65053092-AAA como un sólido blanco (42%).

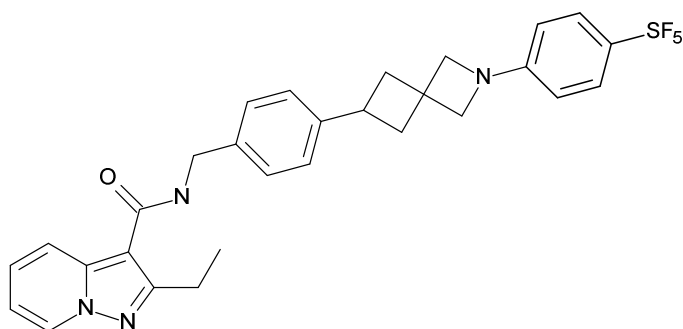
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.76 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.56 (t a, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.32 - 7.27 (m, 3 H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.00 – 6.96 (m, 1 H), 6.45 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.45-3.38 (m, 1 H), 2.99 (c, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.60 - 2.55 (m, 2 H), 2.30 - 2.26 (m, 2 H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Los siguientes compuestos también se prepararon de acuerdo con los procedimientos divulgados en este documento:

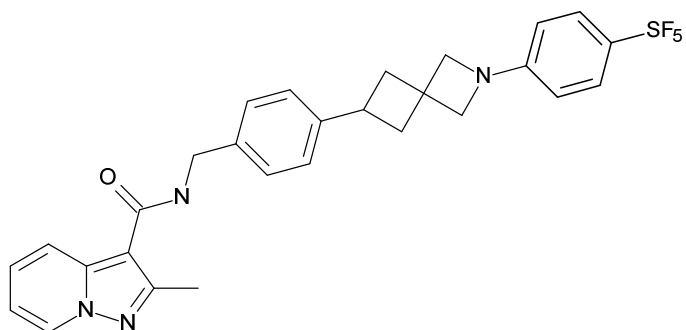
Compuesto 158



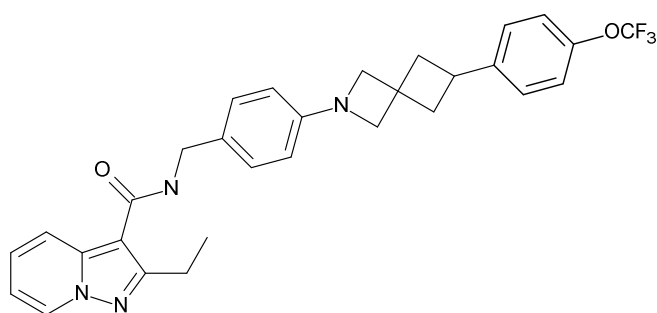
Compuesto 159



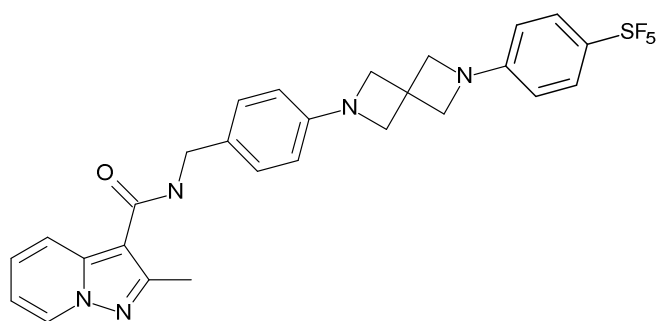
Compuesto 160



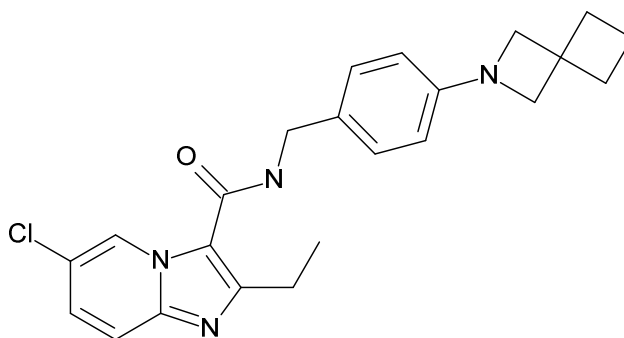
Compuesto 161



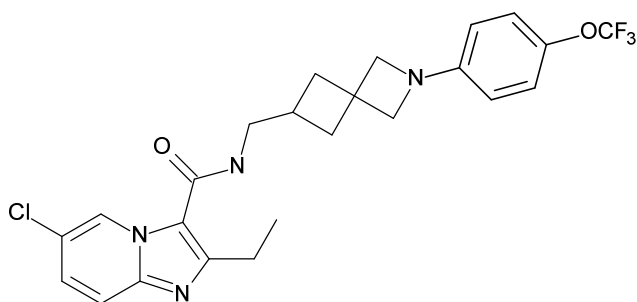
Compuesto 162



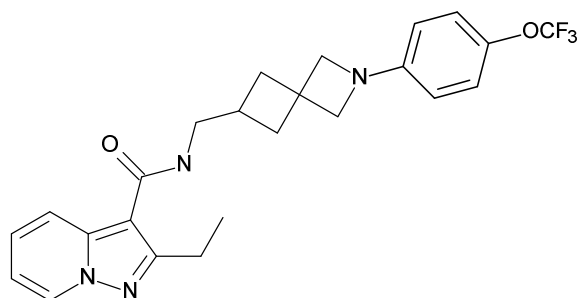
Compuesto 163



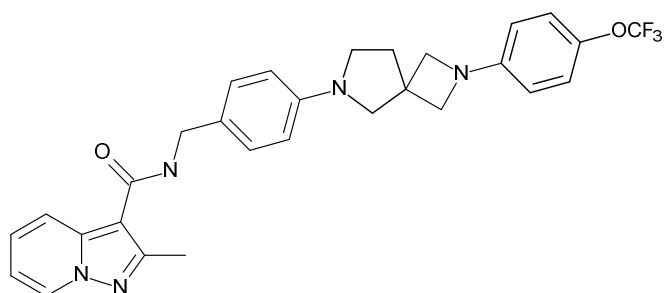
Compuesto 164



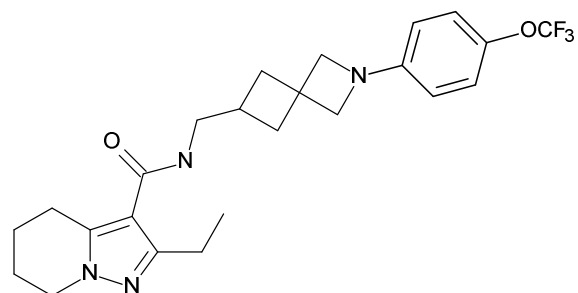
Compuesto 165



Compuesto 166



Compuesto 167



Compuesto 168

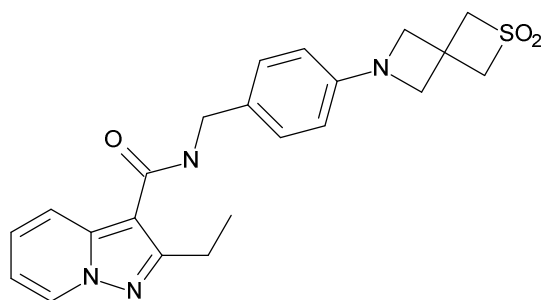


Tabla de datos de característicos

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	UV % de área	PM exacto	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
1		3.21	97.9	506.2	507.1	Método A
17		3.18	98.3	427.2	428.1	Método A
2		4.40	96.9	568.2	569.1	Método A
3		4.88	99.3	569.2	570.1	Método A
23		3.39	94.2	450.2	451.2	Método A
22		3.72	99.6	484.2	485.1	Método A
5		4.45	99.3	570.2	571.1	Método A
9		4.08	97.0	485.2	486.1	Método A
7		3.96	100.0	568.2	569.1	Método A
15		4.41	100.0	520.2	521.2	Método B
4		4.10	98.1	569.2	570.1	Método A
12	25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al	3.33	98.7	394.2	395.4/ 393.1	Método C
25		3.69	95.0	620.2	621.2	Método A
6		3.64	99.4	539.3	540.2	Método A
8		4.49	97.7	569.2	570.1	Método A
10		4.16	92.1	610.2	611.1	Método A
18		5.10	99.1	412.2	413.1	Método A
24		3.96	96.3	526.2	527.1	Método A
13	131.37°C/ -58.88 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.43	98.8	444.1	445/ 442.9	Método C
16		4.12	98.4	426.2	427.2	Método B
26		3.52	100.0	619.2	620.2	Método A
19		2.52	99.6	396.2	397.1	Método A

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	UV % de área	PM exacto	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
11		2.52	97.1	486.2	487.1	Método A
21		2.58	96.7	410.2	409/ 407	Método C
14		3.29	100.0	550.2	551.2	Método A
27	136°C (Kofler)	2.47	92.7	396.2	397.1/ 395	Método C
28		2.44	95.5	485.2	486.1	Método A
29		4.45	98.2	534.2	535.1	Método B
30	160°C (Kofler)	2.38	99.4	368.1	369/ 367	Método C
31		2.39	97.7	406.2	407.2	Método A

Datos característicos adicionales

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
28		3.78	96.6	597.2	598.1	MÉTODO D
14		3.29	100.0	550.2	551.2	MÉTODO D
15		4.41	100.0	520.2	521.2	MÉTODO E
1		3.21	97.9	506.2	507.1	MÉTODO D
7		3.96	100.0	568.2	569.1	MÉTODO D
29		4.45	98.2	534.2	535.1	MÉTODO E
81		3.79	100.0	454.2	455.1	MÉTODO E

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
16		3.01	99.7	426.2	427.1	MÉTODO D
4	184.57°C /-35.49 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.72	98.73	569.18	570.2/ 568.6	MÉTODO F
24		3.96	96.3	526.2	527.1	MÉTODO D
23		3.39	94.2	450.2	451.2	MÉTODO D
26		3.52	100.0	619.2	620.2	MÉTODO D
22		3.72	99.6	484.2	485.1	MÉTODO D
2		4.40	96.9	568.2	569.1	MÉTODO D
3		4.61	97.6	569.2	570.1	MÉTODO D
77		2.44	95.47	485.2	486.1	MÉTODO D
8		4.49	97.71	569.2	570.1	MÉTODO D
9		4.08	97.02	485.2	486.1	MÉTODO D

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
13	131.37°C /-58.88 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.43	98.8	444.1	445/ 442.9	MÉTODO F
12	véase la curva de 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al	3.33	98.7	394.2	395.4/ 393.1	MÉTODO F
5	242.43°C /-52.69 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.56	98.2	570.2	571.3/ 569.5	MÉTODO F
30	160°C (Kofler)	2.11	98.2	368.1	369/ 367	MÉTODO F
20	véase la curva de 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al	2.38	99.4	410.2	411.1/ 409.1	MÉTODO F
27	136°C (Kofler)	2.47	92.7	396.2	397.1/ 395	MÉTODO F
21		2.77	99.3	408.2	409.1	MÉTODO G

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
11		2.52	97.06	486.1	487.1	MÉTODO D
18		5.1	99.14	412.2	413.1	MÉTODO H
10		4.16, 4.22	92.14, 4.77	610.2	611.1, 611.1	MÉTODO D
17		3.18	98.34	427.2	428.1	MÉTODO D
19		2.52	99.61	396.2	397.1	MÉTODO D
6		3.64	99.4	539.3	540.2	MÉTODO D
31		2.39	97.7	406.2	407.2	MÉTODO D
66		4.41	97.7	611.2	612.1	MÉTODO D
80		4.93	100.0	582.2	583.1	MÉTODO D
32		3.48	99.5	506.2	507.1	MÉTODO D
79		4.86	98.7	583.2	584.1	MÉTODO D
34		3.52	96.45	406.2	407.2	MÉTODO E
35		4.59	98.76	510.2	511.2	MÉTODO D

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
68	180.57°C /-42.61 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.62	99.3	555.2	556.2/ 554.5	MÉTODO F
64		3.4	98.1	492.2	493.1	MÉTODO D
39		4.27	98.46	519.2	520	MÉTODO D
40		3.72	97.68	447.2	448.1	MÉTODO D
38		4.03	97.72	520.2	521.1	MÉTODO D
41		2.77	98.27	491.3	492.2	MÉTODO D
70		3.53	99.43	554.3	555.2	MÉTODO D
43		4.02	99.14	535.0	535.1	MÉTODO D
44		3.91	97.85	461.2	462.1	MÉTODO D
78		3.53	99.32	411.2	412.2	MÉTODO E
48		3.03	99.74	476.2	477.2	MÉTODO D
49		2.93	97.41	486.2	487.2	MÉTODO D
61		3	98.65	490.3	491.2	MÉTODO D

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
46		2.83	95.62	505.3	506.2	MÉTODO D
47		3.71	95	549.2	550.2	MÉTODO D
51		3.67	98.3	549.6	550.1	MÉTODO D
53		2.92	100.0	486.2	487.2	MÉTODO D
52		3.11	93.0	500.2	501.2	MÉTODO D
65		3.95	96.8	538.3	539.2	MÉTODO D
69		3.79	98.8	553.3	554.2	MÉTODO D
33		3.43	98.0	447.2	448.1	MÉTODO D
63		5.51	95.4	507.2	508.1	MÉTODO H
60		3.55	100.0	521.2	522.1	MÉTODO D
71		3.55	100.0	553.3	554.2	MÉTODO D
36		3.62	99.5	548.2	549.2	MÉTODO D
37		4.35	98.4	509.2	510.2	MÉTODO D
42		4.28	99.9	510.2	511.2	MÉTODO D
45		4.16	98.8	509.2	510.1	MÉTODO D

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
50		2.87	98.8	500.2	501.2	MÉTODO D
54		3.70	99.1	507.2	508.1	MÉTODO D
55		2.90	99.2	486.2	487.1	MÉTODO D
97		4.40	99.9	549.2	550.2	MÉTODO D
98		4.47	99.9	549.2	550.2	MÉTODO D
99		2.85	100.0	486.2	487.2	MÉTODO D
100		5.57	100.0	461.2	462.2	MÉTODO H
101		3.70	100.0	522.0	522.1	MÉTODO D
102		4.90	100.0	549.2	550.2	MÉTODO D
103		4.97	100.0	549.2	550.2	MÉTODO D
104		3.61	99.4	548.2	549.2	MÉTODO D
105		3.78	100.0	501.2	502.2	MÉTODO D
106		3.77	98.67	487.2	488.1	MÉTODO D
107		3.75	100.0	501.2	502.2	MÉTODO D
108		3.80	98.6	487.2	488.1	MÉTODO D

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
109		3.95	96.4	500.2	501.2	MÉTODO E
58		4.47	98.9	570.2	571.1	MÉTODO D
67		4.39	98.9	554.2	555.1	MÉTODO D
110		5.61	99.0	506.2	507.1	MÉTODO H
72		4.16	99.5	568.2	569.1	MÉTODO G
111		2.87	97.8	500.2	501.2	MÉTODO G
73		3.61, 3.68	91.65, 7.33	569.2	570.1	MÉTODO I
74		5.43	99.9	553.3	554.2	MÉTODO H
112		3.74	98.9	548.2	549.2	MÉTODO G
113		5.18	99.1	520.2	521.1	MÉTODO J
56		4.86	96.5	550.2	551.2	MÉTODO G
57		4.47	96.8	551.2	552.1	MÉTODO G
59		3.67	95.3	502.2	503.1	MÉTODO G
114		5.40	99.1	581.2	582.1	MÉTODO G
115		5.07	98.0	509.2	510.2	MÉTODO G

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
76	136.04°C /-55.97 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.88	96.9	583.2	584.3/ 582.7	MÉTODO F
75	183.86°C /-50.09 J/g 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al	3.89	100.0	583.2	584.3/ 582.6	MÉTODO F
92	80.75°C/- 33.76 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.16	100	504.2	505.1/ 503.5	MÉTODO F
116		2.86	99.8	436.2	437.1	MÉTODO G
84	137.48°C /-87.44 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.06	100.0	438.2	439.1/ 437.4	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
87	190.35°C /-55.85 J/g 25°C a 250°C/10 °C min/40 µl Al	3.61	100.0	532.2	533.2/ 531.6	MÉTODO F
88	156.54°C /-49.74 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.44	97.2	533.2	534.2/ 532.4	MÉTODO F
86	127.22°C /-63.46 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	2.85	96.4	439.2	440.1/ 438.3	MÉTODO F
83	108.84°C /-49.64 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.86	100.0	554.2	555.2/ 613.6 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
82	190.78°C /-58.34 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.54	96.8	538.3	539.4/ 597.6 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
117	167.85°C /-87.32 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.48	100.0	492.2	493.1/ 491.4	MÉTODO F
89	192.86°C /-45.19 J/g 25°C a 220°C/10 °C min/40 µl Al	3.02	100.0	485.2	486.2/ 484.4	MÉTODO F
85	147.41°C /-31.45 J/g	2.52	99.5	408.3	409.2/ 467.3 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
90	237.63°C /-116.22 J/g 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al	2.30	100.0	451.2	452.5/ 450.2	MÉTODO K

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
91	204.21°C /-81.42 J/g 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al	2.72	100.0	513.2	514.5/ 512.3	MÉTODO K
93	182.04°C /-67.31 J/g 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al	3.19	98.32	486.2	487.5/ 485.3	MÉTODO K
118	201.34°C /-67.10 Jg^-1 25°C A 350°C/10 °C min/40 µl Al	2.39	94.45	398.1	399.4/ 397.2	MÉTODO K
119	147.85°C /-51.51 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3	100	485.2	486.4/ 484.3	MÉTODO K

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
120	139.57°C /-113.34 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.02	100	485.2	486.5/ 484.2	MÉTODO K
94	168.80°C /-55.36 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	3.61	99.27	485.2	486.1/ 484.3	MÉTODO F
95	154.23°C /-78.85 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	2.84	100	480.2	481.4/ 497.2	MÉTODO K
121	241.08°C /-75.05 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	2.65	96.76	487.2	488.1/ 486.3	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
122	161.23°C /-54.16 J/g 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al	2.92	96.6	486.2	487.1/ 485.4	MÉTODO F
96	182.82°C /-91.28 J/g 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al	2.62	100	422.2	423.5/ 421.2	MÉTODO K
Comp. 123	166.63°C /-55.15 J/g, 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al (DSC: 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al)	2.58	97.1	475.2	476.2/ 474.3	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 124	135.97°C /-75.64 J/g, 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al (DSC: 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al)	3.02	100.0	491.2	492.4/ 490.3	MÉTODO K
Comp. 125	146.77°C /-81.28 Jg ⁻¹ , 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.35	100.0	472.2	473.1/ 471.3	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 126	187.49°C /-68.56 J/g; 289.39°C/ +284.49 J/g (DSC: 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al)	2.59	99.3	423.1	424/ 482.2 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
Comp. 127	201.15°C /-111.61 J/g (DSC: 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al)	3.39	98.7	436.2	437.1/ 495.3 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
Comp. 128	160.59°C /-94.05 J/g (DSC: 25°C a 300°C/10 °C min/40 µl Al)	2.97	100.0	505.2	506.1/ 504.3	MÉTODO F
Comp. 129	188.46°C /-42.53 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	2.68	90.7	414.1	414.9/ 413.1	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 158	101.95°C /-40.87 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	2.93	100.0	488.2	489.1/ 487.4	MÉTODO F
Comp. 152	véase la curva (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.41	98.5	519.2	520.1/ 518.4	MÉTODO F
Comp. 148	158.14°C /-65.57 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3	100.0	445.1	446/ 444.3	MÉTODO F
Comp. 133	84.29°C/-42.38 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.18	100.0	473.2	474.1/ 472.3	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 159	177.08°C /-85.31 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.76	100.0	576.2	575.4/ 577.2	MÉTODO F
Comp. 141	158.48°C /-115.36 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.64	98.9	520.2	521.2/ 579.5 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
Comp. 142	193.19°C /-79.28 Jg ⁻¹ 1(DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.4	100.0	521.2	522.2/ 580.5 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
Comp. 131	172.76°C /-68.86 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.31	100.0	493.1	494.1/ 492.3	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 144	135.80°C /-64.11 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.51	97.8	535.2	536.2/ 594.5 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
Comp. 138	105.98°C /-50.26 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.75	98.5	534.2	535.2/ 593.5 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
Comp. 130	169.56°C /-68.85 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	2.91	100.0	462.2	463.5/ 521.3 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO K
Comp. 134	188.07°C /-99.63 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	2.89	100.0	486.2	487.2/ 485.5	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 160	166.29°C /-77.23 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.52	100.0	562.2	563.4/ 621.4 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO K
Comp. 143	130.31°C /-83.46 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	2.73	97.9	378.2	379/ 437.3	MÉTODO F
Comp. 153	150.61°C /-64.88 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.5	98.7	521.2	522.2/ 520.5	MÉTODO F
Comp. 161	126.57°C /-47.92 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.61	100.0	534.2	535.5/ 593.3 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO K

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 162	238.06°C /-64.81 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.27	100.0	563.2	564.5/ 622.4 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO K
Comp. 132	149.46°C /-64.76 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	2.99	100.0	486.2	487.1/ 485.4	MÉTODO F
Comp. 163	142.39°C /-61.91 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.37	100.0	408.2	409.4/ 407.4	MÉTODO K
Comp. 149	141.92°C /-60.55 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.98	100.0	586.2	587.4/ 585.3	MÉTODO K

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 164	165.12°C /-58.86 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.52	100.0	492.15	493.5/ 491.2	MÉTODO K
Comp. 157	144.55°C /-60.51 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.67	99.5	552.2	553.5/ 551.4	MÉTODO K
Comp. 139	135.21°C /-62.94 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.62	100.0	538.3	539.5/ 597.5 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
Comp. 165	150.69°C /-73.99 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.4	100.0	458.2	459.2/ 457.3	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 150	144.49°C /-43.61 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	4.03	97.0	586.2	587.3/ 585.4	MÉTODO F
Comp. 146	119.23°C /-38.89 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.88	100.0	568.2	569.5/ 627.4 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO K
Comp. 147	151.74°C /-63.26 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.66	100.0	564.2	565.4/ 623.5 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
Comp. 140	121.52°C /-62.48 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.45	99.4	472.2	473.2/ 531.6 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 154	132.95°C /-79.92 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.25	100.0	540.1	541.5/ 539.3	MÉTODO K
Comp. 155	232.10°C /-88.86 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	2.44	100.0	458.1	459.5/ 457.2	MÉTODO K
Comp. 166	156.21°C /-30.90 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	5.22	100.0	535.2	536.3/ 594.4 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
Comp. 145	198.95°C /-102.61 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.42	100.0	539.3	540.4/ 598.7 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 167	164.95°C /-78.44 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.66	98.0	538.3	539.4/ 597.6 [M+CH ₃ CO O]-	MÉTODO F
Comp. 156	202.90°C /-47.56 Jg ⁻¹ (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	2.13	100.0	428.2	429.2/ 427.4	MÉTODO F
Comp. 136	163.21°C /-60.16 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.05	99.4	475.16	476.2/ 474.4	MÉTODO F
Comp. 151	164.83°C /-27.18 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	4.32	98.9	584.2	585.3/ 583.5	MÉTODO F

N.º de compuesto	Punto de fusión (Kofler o DSC)	LCMS				
		t _R	% de área de UV	PM (teór.)	BPM1/ BPM2	Método de LCMS
Comp. 135	148.28°C /-63.15 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.22	98.8	474.16	475.2/ 473.4	MÉTODO F
Comp. 137	201.30°C /-41.79 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	3.65	98.9	550.2	551.3/ 549.5	MÉTODO F
Comp. 168	183.37°C /-57.51 J/g (DSC: 25°C a 350°C/10 °C min/40 µl Al)	2.33	100.0	424.2	425.1/ 423.1	MÉTODO F

Métodos analíticos

LCMS

La masa de algunos compuestos se registró con LCMS (cromatografía líquida combinada con espectrometría de masas). Los métodos utilizados se describen a continuación.

Procedimiento general Método C

La medición por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, una serie de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifique en los métodos respectivos. Cuando fue

necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de los métodos a continuación).

El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Es parte del conocimiento de un experto en la materia ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se llevó a cabo con el programa informático adecuado.

Los compuestos se describen por sus iones y tiempos de retención experimentales (t_R). Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no sea directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl, etc.), el valor presentado es el obtenido para la masa de isótopo más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que están habitualmente asociadas al método usado.

En lo sucesivo en este documento, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido en puente de etilsiloxano/sílice, "HSS" sílice de alta resistencia, "DAD" detector de serie de diodos.

Tabla: Códigos del método de LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
					T de la columna	
Método C	Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	un 84.2% de A durante 0.49 min, hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, de nuevo a un 84.2% de A en 0.73 min, se mantiene durante 0.73 min.	0.343	6.2
					40	

Procedimiento general Métodos A y B de LCMS

La medición por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, una serie de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifique en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de los métodos a continuación).

El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Es parte del conocimiento de un experto en la materia ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se llevó a cabo con el programa informático adecuado.

Los compuestos se describen por sus iones y tiempos de retención experimentales (t_R). Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a [M+H]⁺ (molécula protonada) y/o [M-H]⁻ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no sea directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir, [M+NH₄]⁺, [M+HCOO]⁻, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl, etc.), el valor presentado es el obtenido para la masa de isótopo más baja. Todos los resultados se obtuvieron con

incertidumbres experimentales que están habitualmente asociadas al método usado.

A partir de ahora en este documento, "MSD" detector selectivo de masas, "DAD" detector de serie de diodos.

Tabla: Códigos del método de LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
<i>Método B</i>	Agilent: 1100/1200 - DAD y MSD	Agilent: TC-C18 (5 µm, 2.1 x 50 mm)	A: un 0.1% de CF ₃ COOH en agua, B: un 0.05% de CF ₃ COOH en CH ₃ CN	un 100% de A durante 1 min, hasta un 40% de A en 4 min, hasta un 15% de A en 2.5 min, de nuevo a un 100% de A en 2 min.	0.8	10.5
					50	
<i>Método A</i>	Agilent: 1100/1200 - DAD y MSD	Agilent: TC-C18 (5 µm, 2.1 x 50 mm)	A: un 0.1% de CF ₃ COOH en agua, B: un 0.05% de CF ₃ COOH en CH ₃ CN	un 90% de A durante 0.8 min, hasta un 20% de A en 3.7 min, se mantiene durante 3 min, de nuevo a un 90% de A en 2 min.	0.8	10.5
					50	

Cuando un compuesto es una mezcla de isómeros que proporcionan diferentes picos en el método de LCMS, se proporciona únicamente el tiempo de retención del componente principal en la tabla de LCMS.

Procedimiento general

La medición por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, una serie de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifique en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de los métodos a continuación).

El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Es parte del conocimiento de un experto en la materia ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se llevó a cabo con el programa informático adecuado.

Los compuestos se describen por sus iones y tiempos de retención experimentales (t_R). Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl, etc.), el valor presentado es el obtenido para la masa de isótopo más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que están habitualmente asociadas al método usado.

En lo sucesivo en este documento, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido en puente de etilsiloxano/sílice, "HSS" sílice de alta resistencia, "DAD" detector de serie de diodos.

Tabla: Códigos del método de LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
					T de la columna	
Método F	Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	un 84.2% de A durante 0.49 min, hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, de nuevo a un 84.2% de A en 0.73 min, se mantiene durante 0.73 min.	0.343	6.2
					40	

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
					T de la columna	
Método K	Waters: Acquity® Clase H - DAD y SQD2™	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	de un 84.2% de A al 10.5% A en 2.18 min, mantenido durante 1.96 min, de nuevo a un 84.2% de A en 0.73 min, mantenido durante 0.73 min.	0.343	6.1
					40	

A partir de ahora en este documento, "MSD" detector selectivo de masas, "DAD" detector de serie de diodos.

Tabla: Códigos del método de LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Código de método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
					T de la columna	
Método E	Agilent: 1100/1200 - DAD y MSD	Agilent: TC-C18 (5 µm, 2.1 x 50 mm)	A: un 0.1% de CF ₃ COOH en agua, B: un 0.05% de CF ₃ COOH en CH ₃ CN	un 100% de A durante 1 min, hasta un 40% de A en 4 min, hasta un 15% de A en 2.5 min, de nuevo a un 100% de A en 2 min.	0.8	10.5
					50	
Método	Agilent:	Agilent:	A: un 0.1%	un 90% de A	0.8	10.5

Código de método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
					T de la columna	
D	1100/1200 - DAD y MSD	TC-C18 (5 µm, 2.1 x 50 mm)	de CF ₃ COOH en agua, B: un 0.05% de CF ₃ COOH en CH ₃ CN	durante 0.8 min, hasta un 20% de A en 3.7 min, se mantiene durante 3 min, de nuevo a un 90% de A en 2 min.	50	
Método H	Agilent: 1100/1200 - DAD y MSD	Waters: XBridge ^T _M Shield RP18 (5 µm, 2.1 x 50 mm)	A: un 0.05% de NH ₄ OH en agua, B: CH ₃ CN	un 100% de A durante 1min, hasta un 40% de A en 4min, se mantiene durante 2.5min, de nuevo a un 100% de A en 2 min.	0.8	10.5
					40	
Método G	Agilent: 1200 -DAD y MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 µm, 2 x 50 mm)	A: un 0.1% de CF ₃ COOH en agua, B: un 0.05% de CF ₃ COOH en CH ₃ CN	un 90% de A durante 0.8 min, hasta un 20% de A en 3.7 min, se mantiene durante 3 min, de nuevo a un 90% de A en 2 min.	0.8	10
					50	
Método I	Agilent: 1200 -DAD y MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 µm, 2 x 50 mm)	A: un 0.1% de CF ₃ COOH en agua, B: un 0.05% de CF ₃ COOH en CH ₃ CN	un 70% de A durante 0.8 min, hasta un 10% de A en 3.7 min, se mantiene durante 3 min, de nuevo a un 70% de A en 2 min.	0.8	10
					50	

Código de método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
					T de la columna	
Método J	Agilent: 1200 -DAD y MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 µm, 2 x 50 mm)	A: un 0.1% de CF ₃ COOH en agua, B: un 0.05% de CF ₃ COOH en CH ₃ CN	un 100% de A durante 1 min, hasta un 40% de A en 4 min, hasta un 15% de A en 2.5 min, de nuevo a un 100% de A en 2 min.	0.8	10

Ejemplos farmacológicos

Determinación de MIC para ensayar compuestos contra *M. tuberculosis*.

ENSAYO 1

Se generaron soluciones apropiadas de compuestos experimentales y de referencia en placas de 96 pocillos con medio 7H9. Se recogieron muestras de *Mycobacterium tuberculosis* cepa H37Rv de cultivos en fase de crecimiento logarítmico. Estas se diluyeron en primer lugar para obtener una densidad óptica de 0.3 a una longitud de onda de 600 nm y después se diluyeron 1/100, produciendo un inóculo de aproximadamente 5 x 10 exp5 unidades formadoras de colonias por pocillo. Las placas se incubaron a 37°C en bolsas de plástico para evitar la evaporación. Después de 7 días, se añadió resazurina a todos los pocillos. Dos días después, se midió la fluorescencia en un lector de microplacas Gemini EM con longitudes de onda de excitación de 543 y de emisión de 590 nm y se calcularon (o pueden calcularse) los valores de MIC₅₀ y/o pIC₅₀ (o similares, por ejemplo, IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀, etc.).

ENSAYO 2

Placas de microvaloración de plástico, de 96 pocillos estériles, de fondo redondo, se llenaron con 100 µl de medio de caldo Middlebrook (1x) 7H9. Posteriormente, se añaden 100 µl más de medio a la columna 2. Se añaden soluciones madre (200 x concentración de ensayo final) de los compuestos en volúmenes de 2 µl a una serie de pocillos duplicados en la columna 2 para permitir la evaluación de sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Las diluciones en serie de

factor 2 se hicieron directamente en las placas de microvaloración desde la columna 2 hasta la 11 usando una multipipeta. Las puntas de pipeta se cambian después de cada 3 diluciones para minimizar los errores de pipeteo con compuestos muy hidrófobos. Se incluyen muestras de control no tratadas con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo en cada placa de microvaloración. Se añaden aproximadamente 10 000 CFU por pocillo de *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV), en un volumen de 100 µl en medio de caldo Middlebrook (1x) 7H9, a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añade el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en la fila A a H. Los cultivos se incuban a 37°C durante 7 días en una atmósfera humidificada (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). En el día 7 se comprueba visualmente el crecimiento bacteriano.

Se determina la concentración inhibidora mínima del 90% (MIC₉₀) como la concentración sin crecimiento bacteriano visual.

ENSAYO 3: Ensayos de curva de letalidad

La actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos se puede determinar en un ensayo de curva de letalidad utilizando el método de dilución en caldo. En un ensayo de curva de letalidad sobre *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV), el inóculo inicial de *M. tuberculosis* es 10⁶ CFU/ml en caldo Middlebrook (1x) 7H9. Los compuestos antibacterianos se utilizaron a una concentración de 0.1 a 10 veces la MIC₉₀. Los tubos que no reciben un agente antibacteriano constituyen el control de crecimiento de cultivo. Los tubos que contienen el microorganismo y los compuestos de ensayo se incuban a 37°C. Después de 0, 1, 4, 7, 14 y 21 días de incubación, las muestras se retiran para la determinación de los recuentos viables por dilución en serie (10⁻¹ a 10⁻⁶) en medio Middlebrook 7H9 y por siempre en placa (100 µl) en agar Middlebrook 7H11. Las placas se incuban a 37°C durante 21 días y se determina la cantidad de colonias. Las curvas de letalidad se pueden construir representando en una gráfica el log₁₀CFU por ml frente al tiempo. Normalmente, se define un efecto bactericida como una reducción de 3-log₁₀ en el número de CFU por ml en comparación con un inóculo no tratado. El posible efecto de arrastre de los fármacos se elimina mediante diluciones en serie y contando las colonias en la dilución más elevada utilizada al colocarlas en las placas.

ENSAYO 4 (véase también el ensayo 1 anterior; en este ensayo, se emplea una cepa diferente de *Mycobacterium tuberculosis*)

Se generaron soluciones apropiadas de compuestos experimentales y de referencia en placas de 96 pocillos con medio 7H9. Se recogieron muestras de *Mycobacterium tuberculosis* cepa EH 4.0 (361.269) de cultivos en fase de crecimiento estable. Estas se diluyeron en primer lugar para obtener una densidad óptica de 0.3 a una longitud de onda de 600 nm y después se diluyeron 1/100, produciendo un inóculo de aproximadamente 5×10^5 unidades formadoras de colonias por pocillo. Las placas se incubaron a 37°C en bolsas de plástico para evitar la evaporación. Después de 7 días, se añadió resazurina a todos los pocillos. Dos días después, se midió la fluorescencia en un lector de microplacas Gemini EM con longitudes de onda de excitación de 543 nm y de emisión de 590 nm y se calcularon (o pueden calcularse) los valores de MIC₅₀ y/o pIC₅₀ (o similares, por ejemplo, IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀, etc.). Los valores de pIC₅₀ pueden registrarse a continuación en µg/ml.

RESULTADOS

Los compuestos de la invención/ejemplos, por ejemplo, cuando se ensayan en el ensayo 1 o el ensayo 2 descritos anteriormente, típicamente pueden tener un valor de IC₉₀ de 0.01 a 10 µg/ml. Los compuestos de la invención/ejemplos, por ejemplo, cuando se ensayan en el ensayo 1 o el ensayo 2 descritos anteriormente, típicamente pueden tener un pIC₅₀ de 3 a 10 (por ejemplo, de 4.0 a 9.0, tal como de 5.0 a 8.0).

Los compuestos de los ejemplos se ensayaron en el ensayo 1 descrito anteriormente (en la sección "Ejemplos farmacológicos") y se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla de datos biológicos

N.º de compuesto	CI50	IC50 *	IC50 **
1	.03	.88	
17	.82	.5	.33
2	.79	.83	.93
3	.59	.58	.59
23	.32	.35	.35
22	.26	.18	.24
5	.16	.13	.13
9	.08	.14	.27
7		.12	.1
15	.99	.02	
4	.92		
12	.89	.15	.97
25	.87	.88	.96
6	.85	.99	.89
8	.83	.73	.77
10			

N.º de compuesto	CI50	IC50 *	IC50 **
	.83	.85	.97
18	.72	.91	.9
24	.7	.56	.94
13	.57	.59	.58
16	.55	.61	
26	.17	.16	.23
19	.1	.94	.97
11	.73	.52	.92
21	.61	.98	.86
14	.55	.53	
27	.39	.38	.54
28	.22	.12	.13
29	.1	.17	.15
30	.05	4.9	.96
31	4.9	4.9	4.9

* y ** indica ensayos repetidos (2.º y 3.º) en el ensayo pertinente; puede haber alguna desviación experimental observada en los resultados

Datos biológicos adicionales

Los compuestos de los ejemplos se ensayaron en el ensayo 4 descrito anteriormente (en la sección "Ejemplos farmacológicos") y se obtuvieron los siguientes resultados:

N.º de compuesto	pCl ₅₀
28	8.5
14	6.4
15	6.8
1	7.0
7	7.8
29	5.1
81	8.3
16	8.0
4	8.3
24	6.6
23	7.5
26	6.4
22	7.9
2	7.3
3	8.3
77	6.1
8	7.3
9	7.9
13	7.5
12	7.5
5	7.5
30	5.1
20	6.5
27	6.4
21	7.0
11	6.1
18	7.5

N.º de compuesto	pCl ₅₀
10	7.5
17	7.4
19	5.9
6	7.6
31	<4.9
66	8.1
80	<4.9
32	7.4
79	<4.9
34	<4.9
35	5.1
68	7.2
64	7.0
39	<4.9
40	<4.9
38	<4.9
41	5.1
70	6.5
43	<4.9
44	5.1
78	5.6
48	5.2
49	<4.9
61	6.2
46	5.1
47	5.2
51	5.2

N.º de compuesto	pCl ₅₀
53	<4.9
52	5.1
65	8.0
69	7.5
33	<4.9
63	6.5
60	7.0
71	6.5
36	5.1
37	5.4
42	5.0
45	5.1
50	<4.9
54	5.1
55	<4.9
97	<4.9
98	<4.9
99	<4.9
100	<4.9
101	5.8
102	5.4
103	5.1
104	<4.9
105	<4.9
106	<4.9
107	<4.9
108	<4.9
109	<4.9
58	7.0
67	8.0
110	<4.9
72	8.0
111	<4.9
73	6.7

N.º de compuesto	pCl ₅₀
74	7.2
112	5.5
113	<4.9
56	8.2
57	8.1
59	6.5
114	4.9
115	5.5
76	7.6
75	7.8
92	6.6
116	6.5
84	7.0
87	6.6
88	6.6
86	6.8
83	7.0
82	7.2
117	7.7
89	5.2
85	6.0
90	4.9
91	5.0
93	6.9
118	4.9
119	6.2
120	5.0
94	7.1
95	6.8
121	5.6
122	6.1
96	6.9
124	7.1/7.2
126	5/4.9

N.º de compuesto	pCl ₅₀
127	6.9/7.0
128	7.5
129	6.4/6.5
123	5.8
125	8.7
158	6.4
152	7.8
148	7.8
133	8.7
159	7.4
141	7.5
142	6.9
131	8.3
144	7.1
138	7.4
130	7.8
134	8.2
160	7.5

N.º de compuesto	pCl ₅₀
143	6.4
153	8.7
161	5.6
162	5.1
132	5.1
163	5.1
149	8.7
164	5.1
157	5.1
139	5.1
165	5.1
150	8.7
146	6.5
147	5.9
140	5.8

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.