

Nueva solicitud PCT
AC Immune SA
Ref. Vossius: AA2936 PCT

**DERIVADOS DE 1, 3, 4, 5-TETRAHIDRO-2H-PIRIDO[4,3-B]INDOL PARA EL
TRATAMIENTO, ALIVIO O PREVENCIÓN DE DESÓRDENES ASOCIADOS CON LOS
AGREGADOS DE TAU COMO LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que pueden emplearse en el tratamiento, alivio o prevención de un grupo de trastornos y anomalías asociados con los agregados de proteínas Tau (unidad asociada a tubulina) que incluyen, entre otros, los ovillos neurofibrilares (NFT), tal como la enfermedad de Alzheimer (AD).

Antecedentes de la invención

Muchas enfermedades relacionadas con el envejecimiento se basan en o se asocian con depósitos extracelulares o intracelulares de proteínas amiloides o similares a amiloides que contribuyen a la patogénesis, así como a la progresión de la enfermedad. La proteína amiloide mejor caracterizada que forma agregados extracelulares es la beta amiloide ($A\beta$). Otros ejemplos de proteínas amiloides que forman agregados extracelulares son prión, ATTR (transtiretina) o ADan (ADanPP). Las proteínas similares a amiloides, que forman principalmente agregados intracelulares, incluyen, entre otras, Tau, alfa-sinucleína, proteína 43 de fijación al TAR ADN (TDP-43) y huntingtina (htt). Las enfermedades que involucran agregados de Tau generalmente se clasifican como tauopatías, tales como la AD.

Los depósitos amiloides o similares a amiloides resultan de un plegamiento incorrecto de las proteínas seguido de agregación para producir conjuntos de láminas β en los que múltiples péptidos o proteínas se mantienen unidos mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares. Mientras que las proteínas amiloides o similares a amiloides tienen diferentes secuencias primarias de aminoácidos, sus depósitos a menudo contienen muchos constituyentes moleculares compartidos, en particular la presencia de estructuras cuaternarias de lámina β . La asociación entre los depósitos amiloides y las enfermedades sigue siendo, en gran parte, poco clara. Se ha descubierto que una amplia gama de agregados de proteínas, que incluyen aquellos

asociados y no asociados con patologías de la enfermedad, son tóxicos, lo que sugiere que las características moleculares comunes del amiloide están implicadas o son responsables del inicio de la enfermedad (Bucciantini y otros, *Nature*, 2002, 416, 507-11). Diversos multímeros de péptidos o proteínas agregadas en lámina β también se han asociado con la toxicidad para diferentes péptidos o proteínas que varían desde dímeros hasta oligómeros solubles de bajo peso molecular, protofibrillas o depósitos fibrilares insolubles.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurológico que, en principio, se cree que es causado por placas amiloides, una acumulación extracelular de depósito anormal de agregados de A β (beta-amiloide) en el cerebro. Las otras principales características neuropatológicas en AD son los ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) que se originan por la agregación de la proteína Tau hiperfosforilada, Tau con plegado incorrecto o Tau patológica y sus confórmers. La AD comparte su etiopatología con muchas tauopatías neurodegenerativas, en particular con tipos específicos de demencia frontotemporal (FTD). La proteína Tau es una proteína "desplegada de manera natural", fácilmente soluble, que se fija con avidez a los microtúbulos (MT) para promover su ensamblaje y estabilidad. Los MT son de gran importancia para la integridad citoesquelética de las neuronas y, por lo tanto, para la formación y el funcionamiento adecuados de los circuitos neuronales, y de este modo, para el aprendizaje y la memoria. La fijación de Tau a MT se controla mediante la fosforilación dinámica y la desfosforilación, como se demuestra principalmente en células *in vitro* y no neuronales. En el cerebro con AD, la patología de Tau (tauopatía) se desarrolla más tarde que la patología amiloide, pero aún se analiza de manera controversial si la proteína A β es el agente causante en AD que constituye la esencia de la denominada hipótesis de la cascada amiloide (Hardy y otros, *Science*, 1992, 256, 184-185; Musiek y otros, *Nature Neurosciences* 2015, 18(6), 800-806). Los mecanismos exactos que ligan el amiloide con la patología de Tau siguen siendo en gran parte desconocidos, pero se propone que involucran la activación de vías de señalización neuronal que actúan en o por GSK3 y cdk5 como las principales "Tau-quinasas" (Muyllaert y otros, *Rev. Neurol. (París)*, 2006, 162, 903-7; Muyllaert y otros, *Genes Brain y Behav.* 2008, Supl 1, 57-66). Incluso si la tauopatía se desarrolla más tarde que el amiloide, no es solo un efecto secundario inocente sino un ejecutor patológico importante en la AD. En modelos de ratones experimentales, los defectos cognitivos causados por la patología amiloide se alivian casi por completo ante la ausencia de proteína Tau (Roberson y otros, *Science*, 2007, 316 (5825), 750-4)

y la gravedad de la disfunción cognitiva, y la demencia se correlaciona con la tauopatía, no con patología amiloide.

Las enfermedades que involucran agregados de Tau generalmente se clasifican como tauopatías e incluyen, entre otras, la enfermedad de Alzheimer (AD), AD familiar, PART (tauopatía primaria relacionada con la edad), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), miositis por cuerpos de inclusión, angiopatía amiloide cerebral por proteína priónica, lesión cerebral traumática (TBI), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de la motoneurona no de Guam con ovillos neurofibrilares, argirofilia granulosa, degeneración corticobasal (CDB), ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Hallervorden-Spatz, atrofia multisistémica (MSA), enfermedad de Niemann-Pick tipo C, degeneración pallido-ponto-nigral, enfermedad de Pick (PiD), gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), panencefalitis esclerosante subaguda, demencia con predominio de ovillos, parkinsonismo posencefalítico, distrofia miotónica, panencefalopatía esclerosante subaguda, mutaciones en LRRK2, encefalopatía traumática crónica (CTE), demencia británica familiar, demencia danesa familiar, otras degeneraciones lobulares frontotemporales, parkinsonismo de Guadalupe, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, retraso mental relacionado con SLC9A6, tauopatía de la sustancia blanca con inclusiones gliales globulares, epilepsia, demencia por cuerpos de Lewy (LBD), deterioro cognitivo leve (MCI), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el VIH, diabetes de aparición en la adultez, amiloidosis cardíaca senil, glaucoma, apoplejía isquémica, psicosis en la AD y la enfermedad de Huntington. (Williams y otros, Intern. Med. J., 2006, 36, 652-60; Kovacs y otros, J Neuropathol Exp Neurol. 2008; 67(10): 963–975; Higuchi y otros, Neuropsychopharmacology - 5th Generation of Progress, 2002, Sección 9, Capítulo 94: 1339-1354; Hilton y otros, Acta Neuropathol. 1995;90(1):101-6; Iqbal y otros, Biochimica et Biophysica Acta 1739 (2005) 198– 210; McQuaid y otros, Neuropathol Appl Neurobiol. abril de 1994;20(2):103-10; Vossel y otros, Lancet Neurol 2017; 16: 311–22; Stephan y otros, Molecular Psychiatry (2012) 17, 1056–1076; Anderson y otros, Brain (2008), 131, 1736-1748; Savica y otros, JAMA Neurol. 2013;70(7):859-866; Brown y otros, Molecular Neurodegeneration 2014, 9:40; El Khoury y otros, Front. Cell. Neurosci., 2014, volumen 8, artículo 22: 1-18; Tanskanen y otros, Ann. Med.

2008;40(3):232-9; Gupta y otros, CAN J OPHTHALMOL—VOL. 43, N.º 1, 2008: 53-60; Dickson y otros, Int J Clin Exp Pathol 2010;3(1):1-23; Fernández-Nogales y otros, Nature Medicine, 20, 881–885 (2014); Bi y otros, Nature Communications volumen 8, número de artículo: 473 (2017); Murray y otros, Biol Psychiatry. 1 de abril de 2014; 75(7): 542–552).

De todos los agentes en ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en 2017, los dirigidos a Tau son muy escasos y representan solo el 8 % de los ensayos clínicos de Fase II (Cummings y otros, Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 3 (2017) 367-384). Los enfoques terapéuticos actuales que se dirigen a la proteína Tau comprenden principalmente enfoques en función de anticuerpos con la principal limitación de dirigirse solo a la Tau extracelular. Entre los enfoques que utilizan moléculas pequeñas, se han desarrollado varios inhibidores de la Tau quinasa, a pesar de ser muy desafiantes con respecto a la toxicidad y la especificidad. Sin embargo, actualmente solo un inhibidor de la quinasa, Nilotinib, se evalúa en ensayos clínicos. Finalmente, entre los inhibidores de la agregación de Tau, solo uno, LMTX, se encuentra actualmente en ensayos clínicos (Cummings y otros, 2017). Aunque en los últimos años, los tratamientos a base de Tau se han convertido en un punto de creciente atención, todavía existe una gran necesidad de agentes terapéuticos adicionales dirigidos a los conformeros patológicos de Tau que se sabe o se presume que causan tauopatías.

WO2011/128455 se refiere a compuestos específicos que son adecuados para tratar trastornos asociados con proteínas amiloides o proteínas similares a amiloides.

WO2010/080253 se refiere a compuestos derivados de dipiridil-pirrol que son útiles en el tratamiento de enfermedades susceptibles de inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal de proteína quinasa.

Síntesis de la invención

Un objeto de la presente invención fue proporcionar compuestos que puedan emplearse en el tratamiento, el alivio o la prevención de un grupo de trastornos y anomalías asociados con los agregados de proteína Tau que incluyen, entre otros, NFT, tal como la enfermedad de Alzheimer (AD). Además, existe una necesidad en la técnica de compuestos que puedan utilizarse como agentes terapéuticos para (a) disminuir los agregados de Tau/NFT, al reconocer la Tau agregada y desagregar Tau, por ejemplo, al cambiar la conformación molecular del agregado de Tau, y/o (b) prevenir la formación de agregados de Tau, y/o (c) interferir intracelularmente con los

agregados de Tau, y/o (d) reducir el plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau *in vivo* y/o (f) reducir los marcadores neuroinflamatorios. Los inventores de la presente han descubierto sorprendentemente que estos objetos pueden lograrse mediante los compuestos de la Fórmula (I) como se describe a continuación.

Los compuestos de la Fórmula (I) (a) muestran una capacidad alta para disminuir los agregados de Tau mediante el reconocimiento de la Tau agregada y la desagregación de Tau, por ejemplo, al cambiar la conformación molecular del agregado de Tau, y/o (b) prevenir la formación de agregados de Tau, y/o (c) interferir intracelularmente con los agregados de Tau, y/o (d) reducir el plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau *in vivo* y/o (f) reducir los marcadores neuroinflamatorios. Sin limitarse a la teoría, se supone que los compuestos de la Fórmula (I) inhiben la agregación de Tau o desagregan agregados de Tau preformados, incluso cuando están presentes intracelularmente. Debido a sus características de diseño únicas, estos compuestos muestran propiedades tales como la lipofiliidad y el peso molecular apropiados, la absorción cerebral y la farmacocinética, la permeabilidad celular, la solubilidad y la estabilidad metabólica, para ser un medicamento exitoso para el tratamiento, el alivio o la prevención de las tauopatías.

Se ha demostrado que la acumulación de lesiones de Tau NFT se correlaciona bien con los déficits cognitivos en la EA, tanto a través de análisis histopatológicos como a través de imágenes de PET Tau *in vivo*. Los compuestos de esta invención pueden prevenir la formación de agregados de Tau, o desagregar los agregados de Tau preexistentes y, por lo tanto, se puede esperar que prevengan o reduzcan los déficits cognitivos asociados en la AD.

Los análisis ultraestructurales han demostrado que las inclusiones de Tau están compuestas de filamentos helicoidales pareados (PHF) o filamentos lineales (SF). Los análisis estructurales de alta resolución han demostrado que estos filamentos se componen de una región núcleo que comprende los aminoácidos 306-378 de Tau que adaptan una estructura de beta cruzada/beta-hélice. Los compuestos de esta invención pueden reconocer Tau agregada y desagregar Tau, por ejemplo, al cambiar la conformación molecular del agregado de Tau, y por lo tanto se puede esperar que faciliten la eliminación de Tau.

Además, se ha demostrado que Tau es capaz de propagarse de una célula a otra y que ciertas formas de Tau (que actúan como semillas) pueden inducir el cambio estructural de la proteína Tau nativa dentro de la célula sana para someterse a un plegamiento incorrecto y agregación. Se considera que la Tau agregada es

responsable de la siembra y, por lo tanto, de la propagación de la patología de Tau. Los compuestos de esta invención pueden interferir intracelularmente con la Tau agregada y, por lo tanto, se puede esperar que reduzcan la propagación de la patología de Tau y finalmente prevengan o reduzcan los déficits cognitivos asociados en la AD.

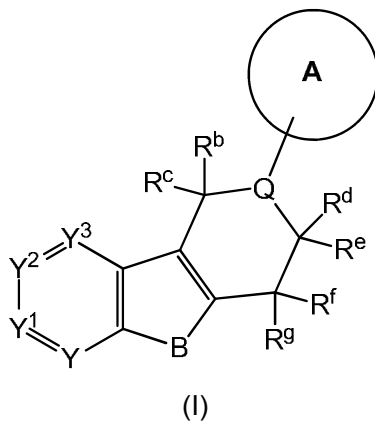
La cascada de agregación de Tau se inicia con el plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau. Se cree que estos eventos preceden la formación de las inclusiones neuronales intracelulares de Tau y, por lo tanto, el establecimiento y la difusión de la patología de Tau. Los compuestos de esta invención pueden reducir el plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau *in vivo* y, por lo tanto, se puede esperar que sean beneficiosos para tratar, aliviar o prevenir las enfermedades asociadas con la patología de Tau.

Por último, el vínculo entre la patología de Tau y la neuroinflamación ahora está bien establecido. La neuroinflamación es un evento clave ya en las primeras etapas de AD y se cree que es una de las causas que desencadenan la agregación de Tau en la PHF. Además, varios modelos de ratones con tauopatía mostraron neuroinflamación significativa una vez que la patología de Tau está bien establecida en el cerebro, lo que indica que la patología de Tau también puede inducir un proceso neuroinflamatorio. Estos dos hallazgos indican que la patología de Tau y la neuroinflamación están vinculadas en un ciclo de retroalimentación positiva. Los compuestos de esta invención reducen los marcadores neuroinflamatorios en el curso de la patología de Tau.

La presente invención describe compuestos novedosos de la Fórmula (I) que tienen capacidad para (a) disminuir los agregados de Tau, reconocer Tau agregada y desagregar Tau, por ejemplo, al cambiar la conformación molecular del agregado de Tau, y/o (b) prevenir la formación de agregados de Tau, y/o (c) interferir intracelularmente con los agregados de Tau, y/o (d) reducir el plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau *in vivo* y/o (f) reducir los marcadores neuroinflamatorios. La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de trastornos y anomalías asociados con agregados de proteína Tau que incluyen, entre otros, NFT, mediante el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una composición farmacéutica de estos. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un portador o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

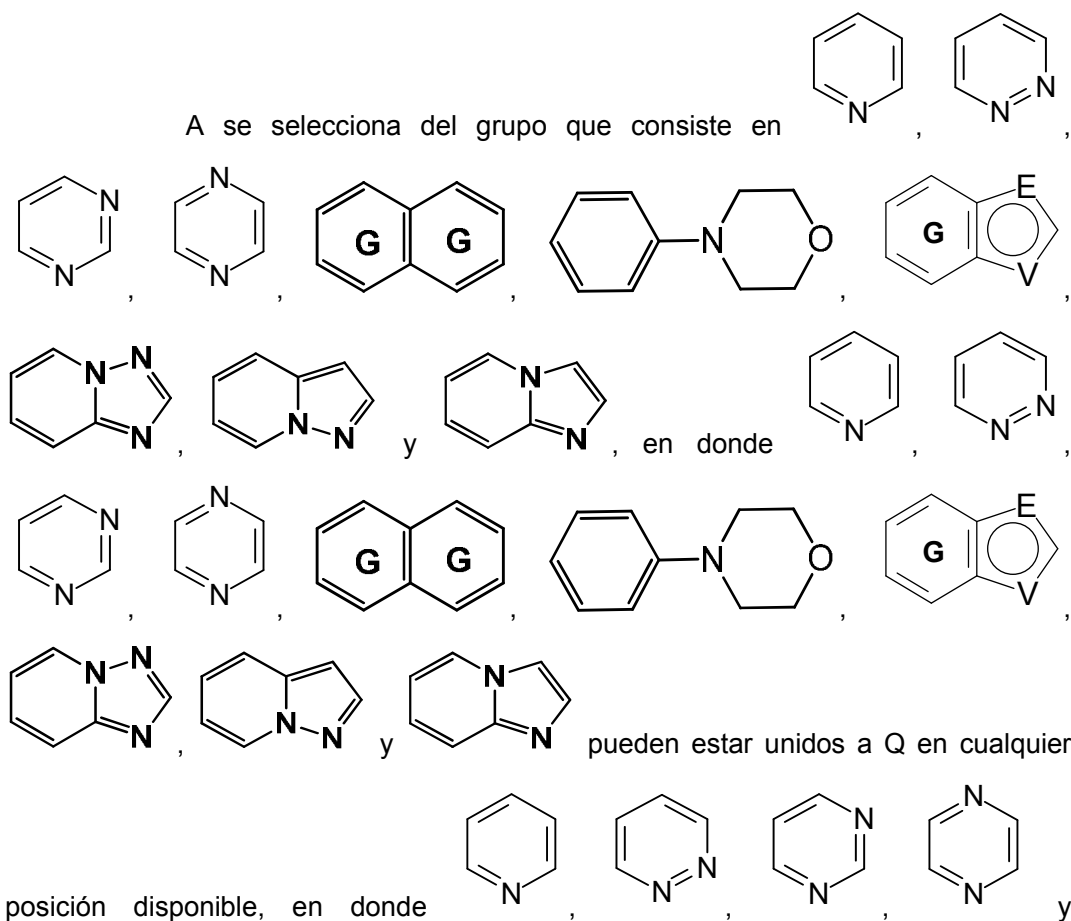
La presente invención se resume en los siguientes ítems:

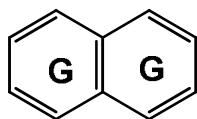
1. Un compuesto de la Fórmula (I):



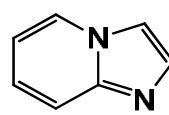
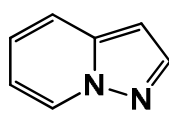
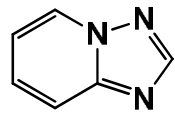
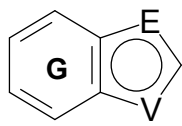
y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, profármacos, hidratos, solvatos y polimorfos de este;

en donde





se sustituye por uno o más sustituyentes R^j , y en donde



opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R ;

B se selecciona del grupo que consiste en O y NR^a ;

E y V se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N , NR^5 , O y S ;

G se selecciona del grupo que consiste en un anillo de benceno, un anillo de pirimidina y un anillo de piridina;

J se selecciona del grupo que consiste en O y $N-R^1$;

Q se selecciona del grupo que consiste en N y $C-R^1$;

Y se selecciona del grupo que consiste en CZ y N , siempre que cuando Y sea N e Y^1 , Y^2 e Y^3 sean CZ , B sea N -alquilo u O ;

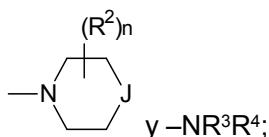
Y^1 se selecciona del grupo que consiste en CZ y N ;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en CZ y N ;

Y^3 se selecciona del grupo que consiste en CZ y N ;

Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en H , halógeno, O -alquilo, alquilo y CN ;

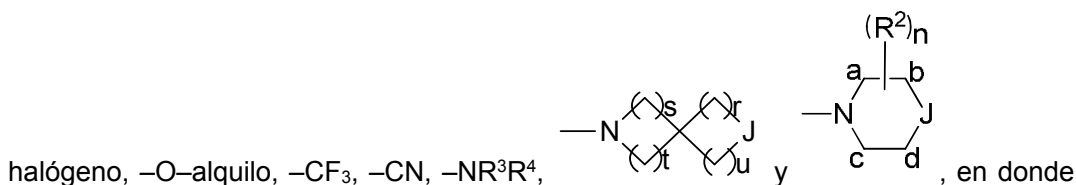
R se selecciona independientemente del grupo que consiste en



R^a se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, o dos cualquiera de R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g se pueden unir para formar un anillo de 3 a 8 miembros;

R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en -



un puente que contiene un átomo de C₁₋₂ carbono puede estar presente entre un átomo de carbono y el átomo de carbono c o d o en donde un puente que contiene un átomo de C₁₋₂ carbono puede estar presente entre el átomo de carbono b y el átomo de carbono c o d;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, F y =O, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, –OH u –O–alquilo y en donde si dos **R²** son geminales, pueden unirse para formar un anillo de 3 a 6 miembros;

R³ y **R⁴** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, –OH o –O–alquilo;

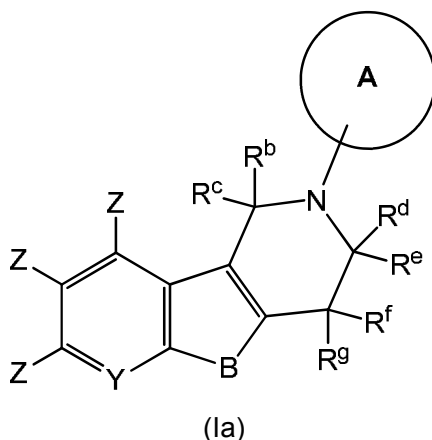
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

r y **s** son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

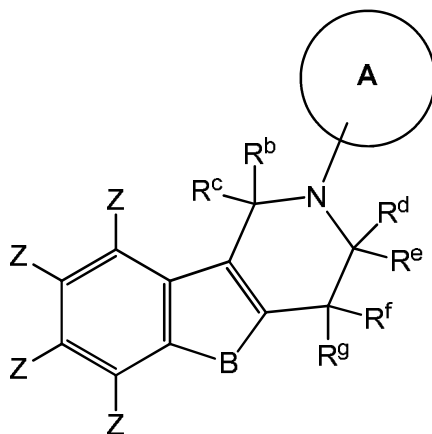
t y **u** son independientemente 1, 2 o 3.

2. El compuesto de acuerdo con el ítem 1, que es un compuesto de la Fórmula (Ia):



en donde **A**, **B**, **R^b**, **R^c**, **R^d**, **R^e**, **R^f**, **R^g**, **Y** y **Z** son como se definen en el ítem 1.

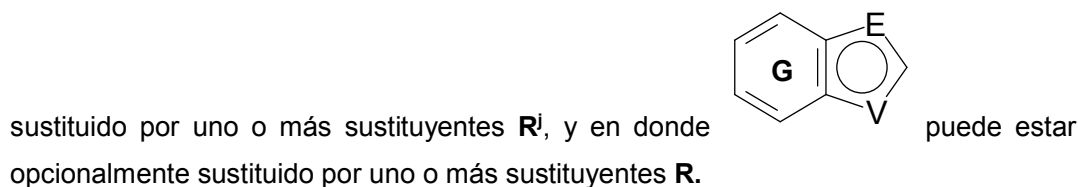
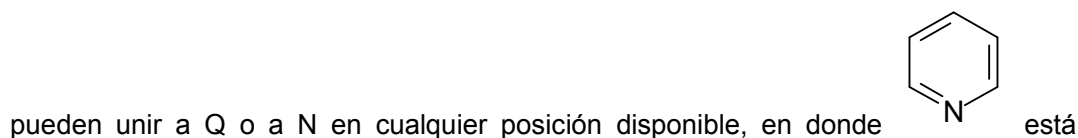
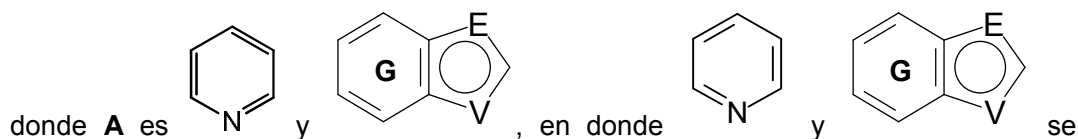
3. El compuesto de acuerdo con el ítem 1, que es un compuesto de la Fórmula (Ib):



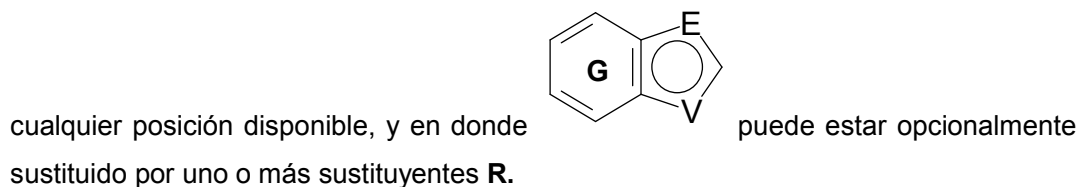
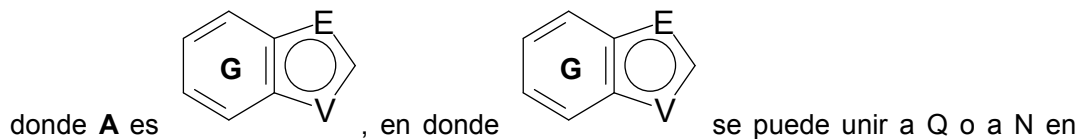
(Ib)

en donde **A**, **B**, **R^b**, **R^c**, **R^d**, **R^e**, **R^f**, **R^g** y **Z** son como se definen en el ítem 1.

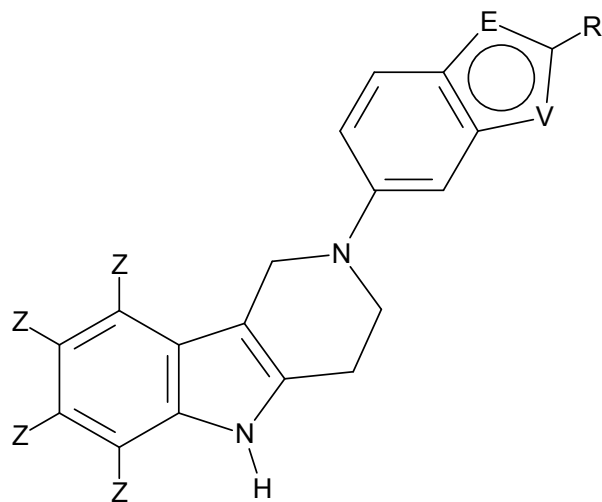
4. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 3, en



5. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1 a 3, en



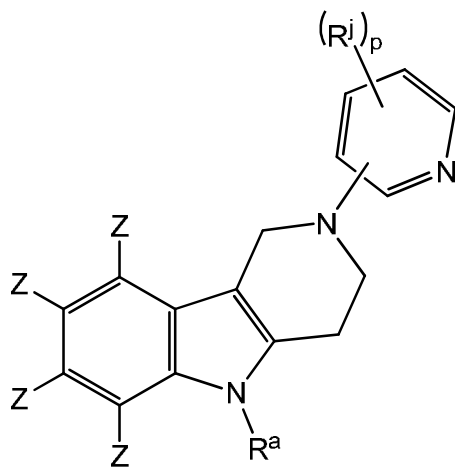
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 5, que es un compuesto de la Fórmula (Ic):



(Ic)

en donde **E**, **R**, **V** y **Z** son como se definen en el ítem 1.

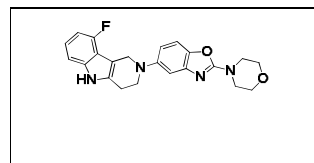
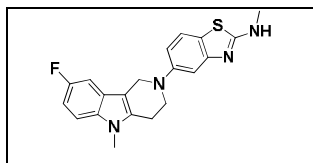
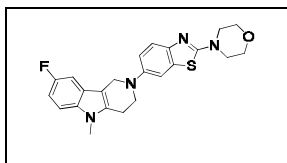
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 4, que es un compuesto de la Fórmula (Id):

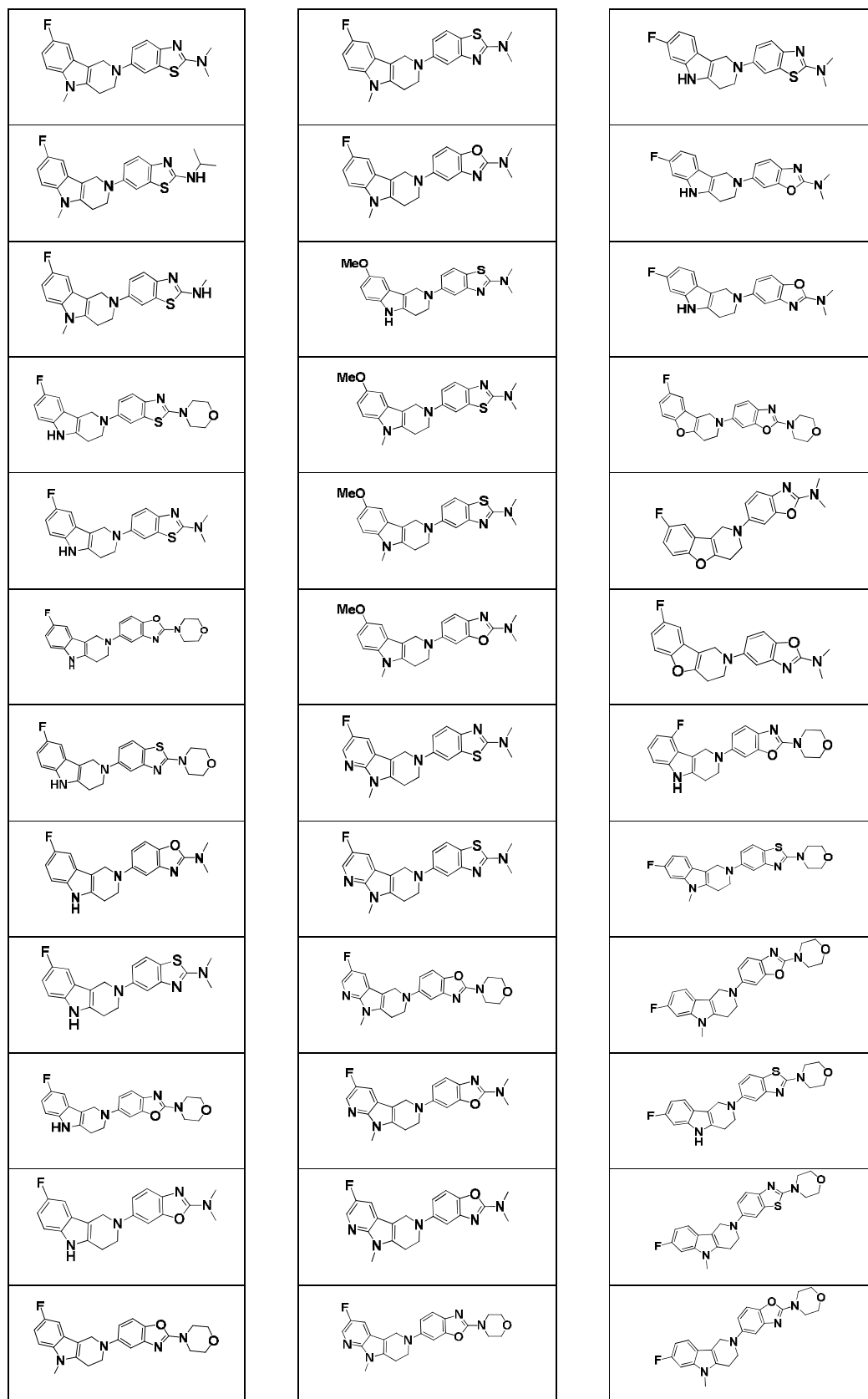


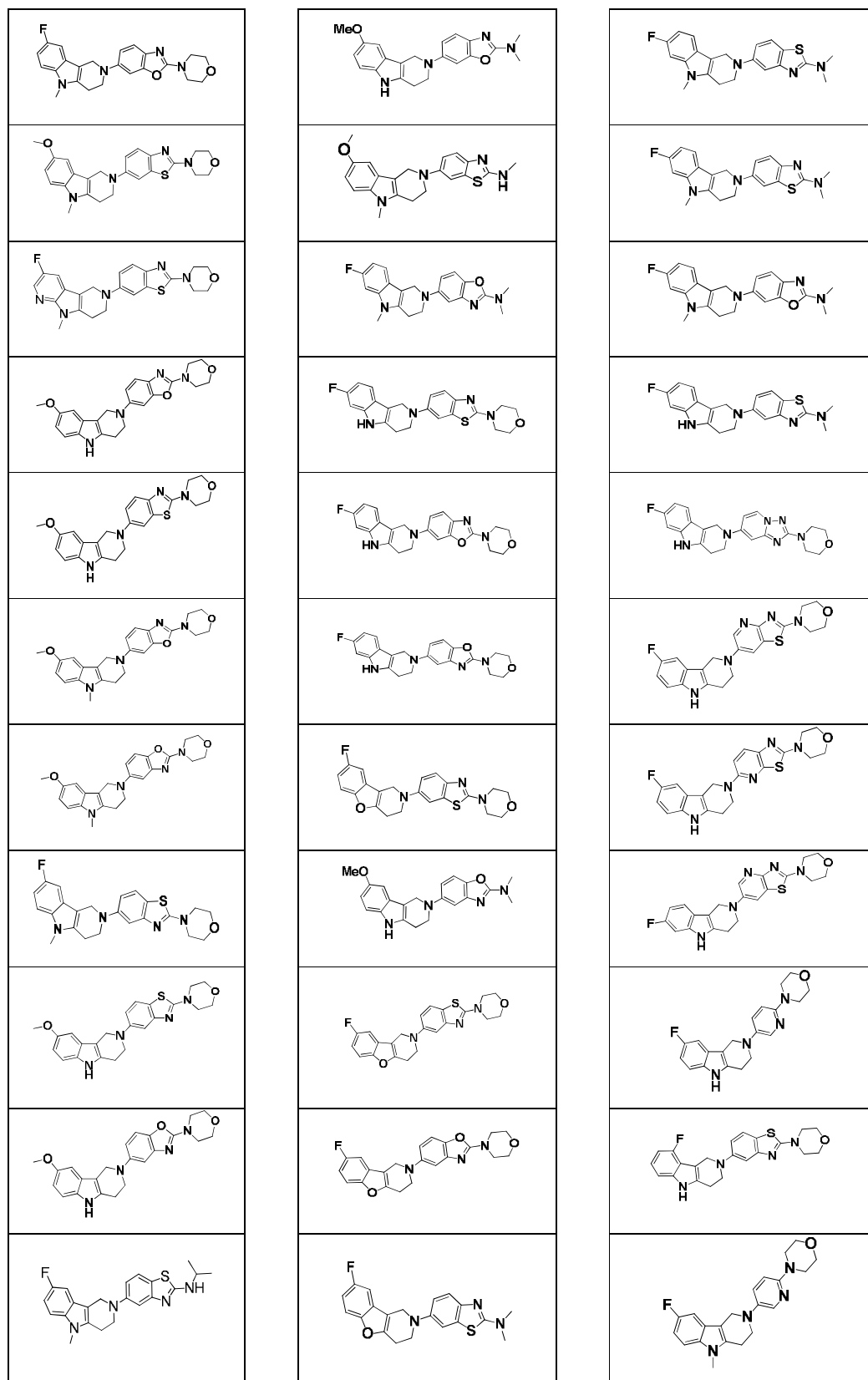
(Id)

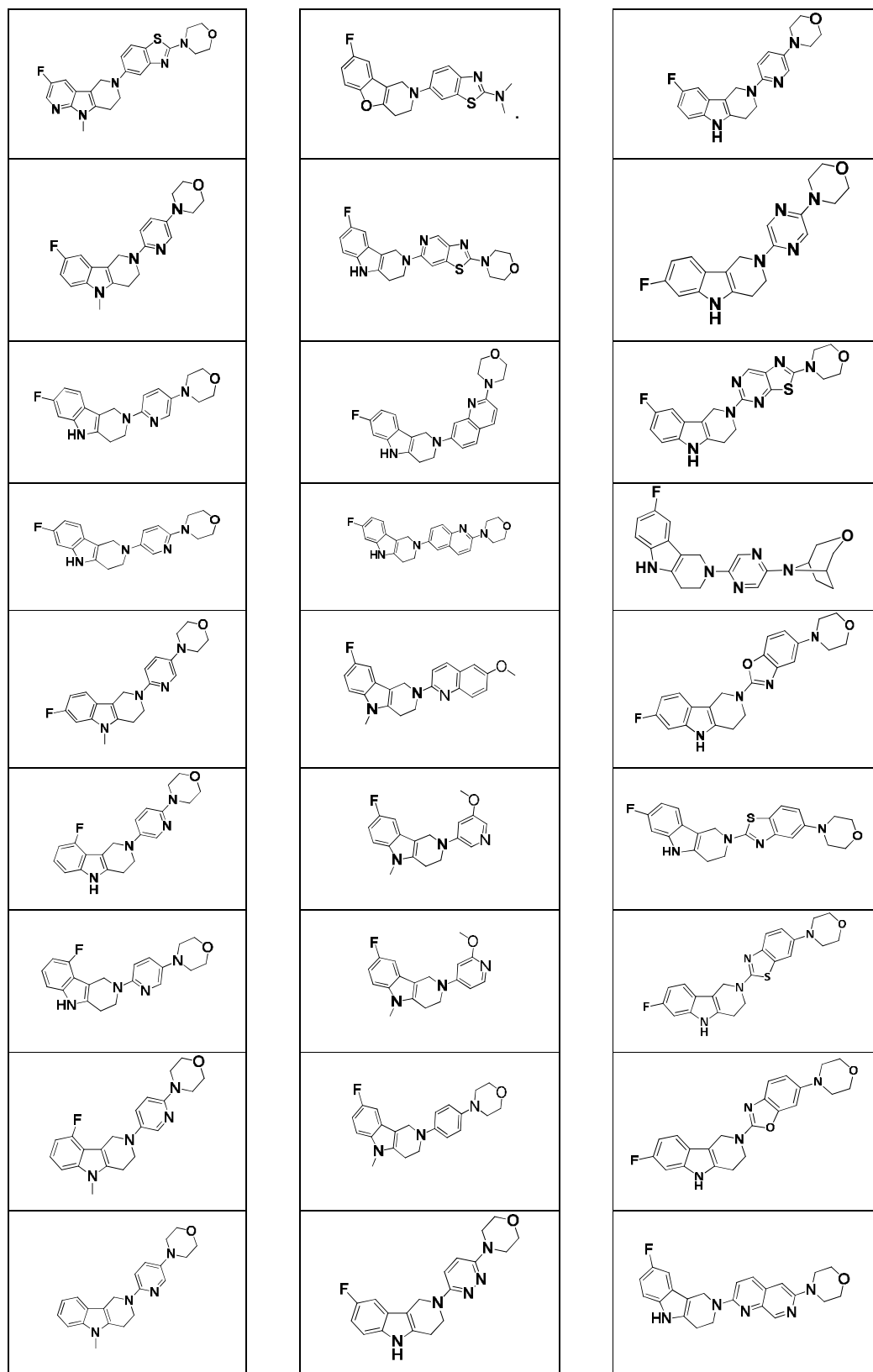
en donde **R^a**, **R^j** y **Z** son como se definen en el ítem 1 y **p** es 1 o 2.

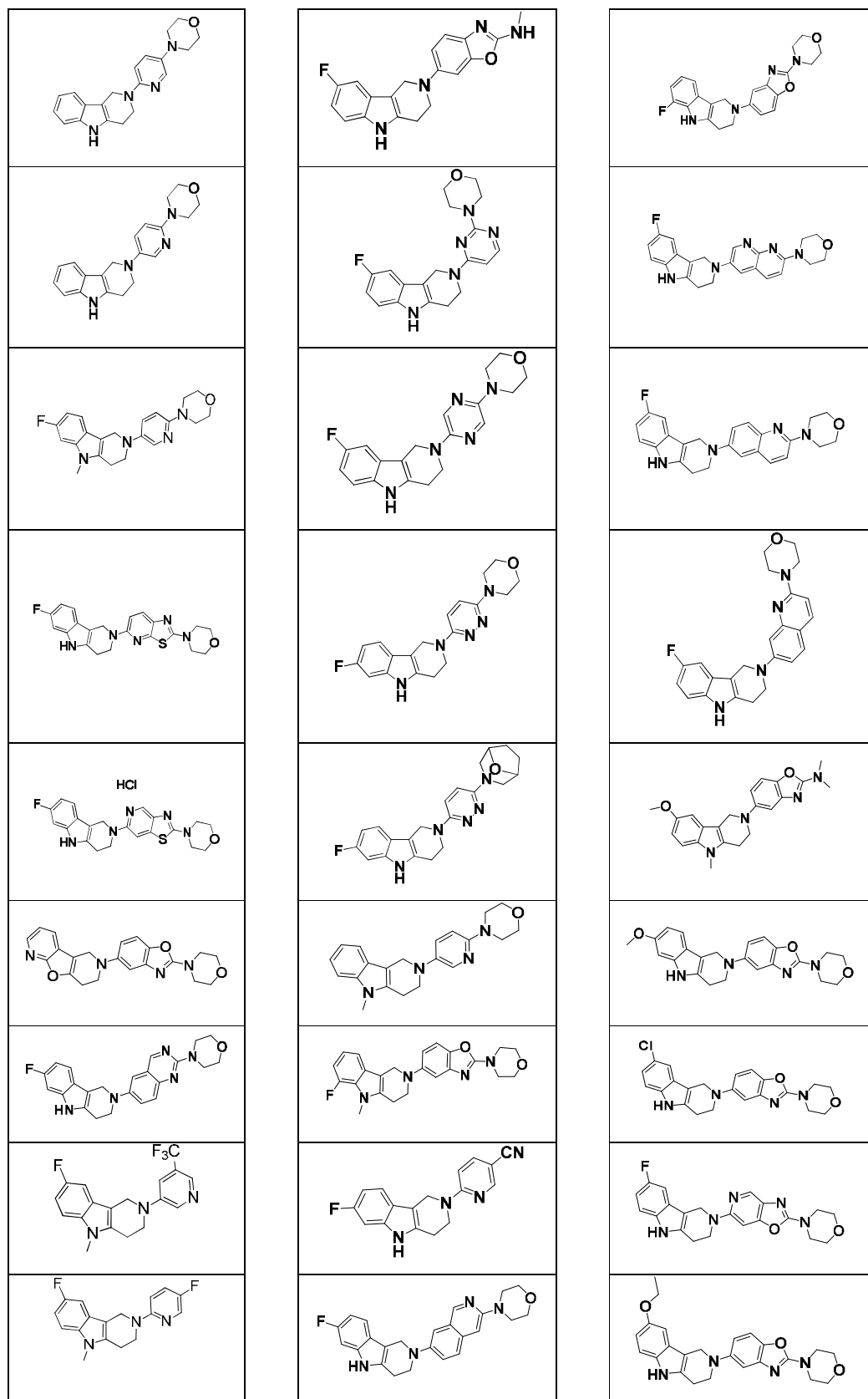
8. El compuesto de acuerdo con el ítem 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

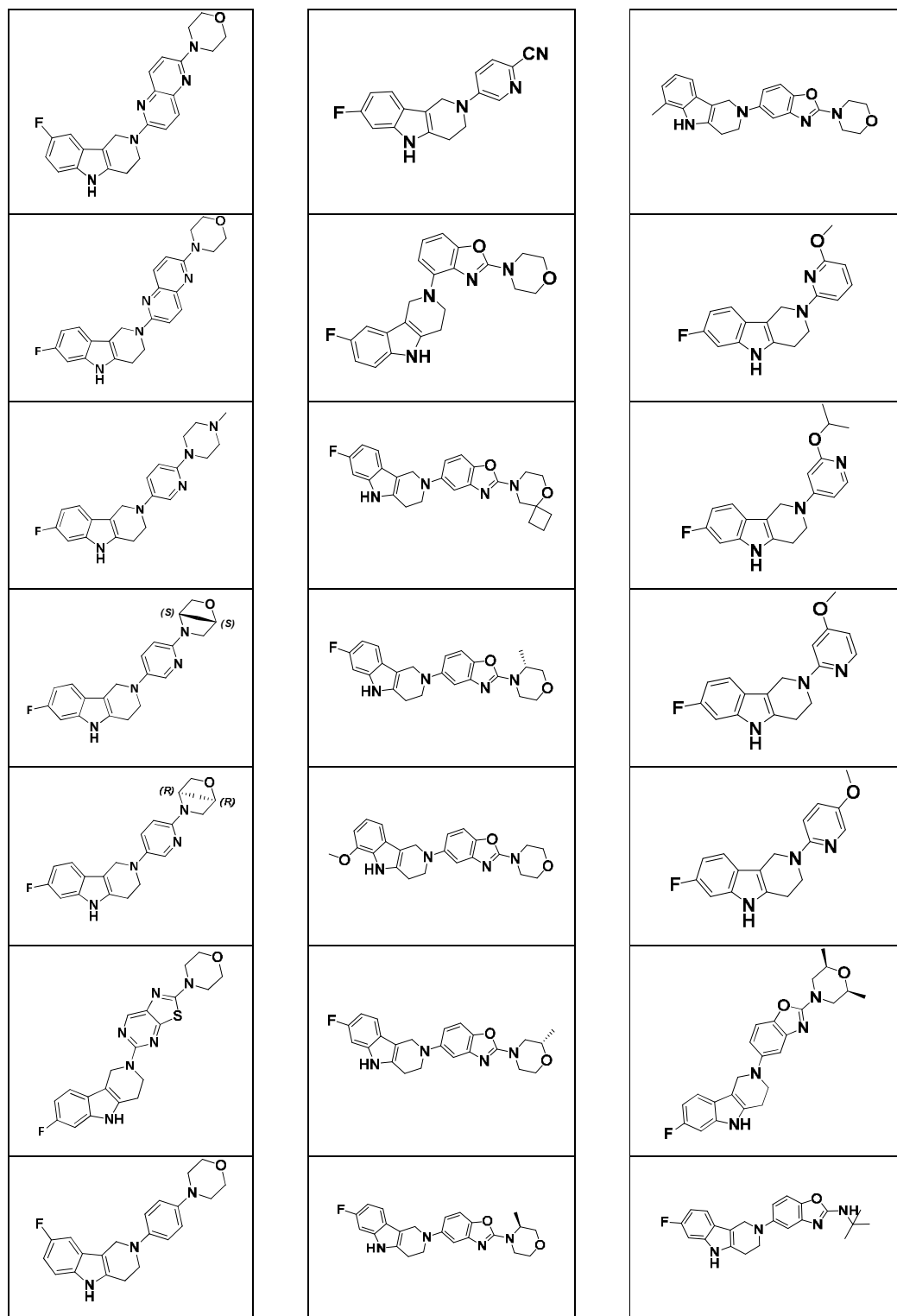


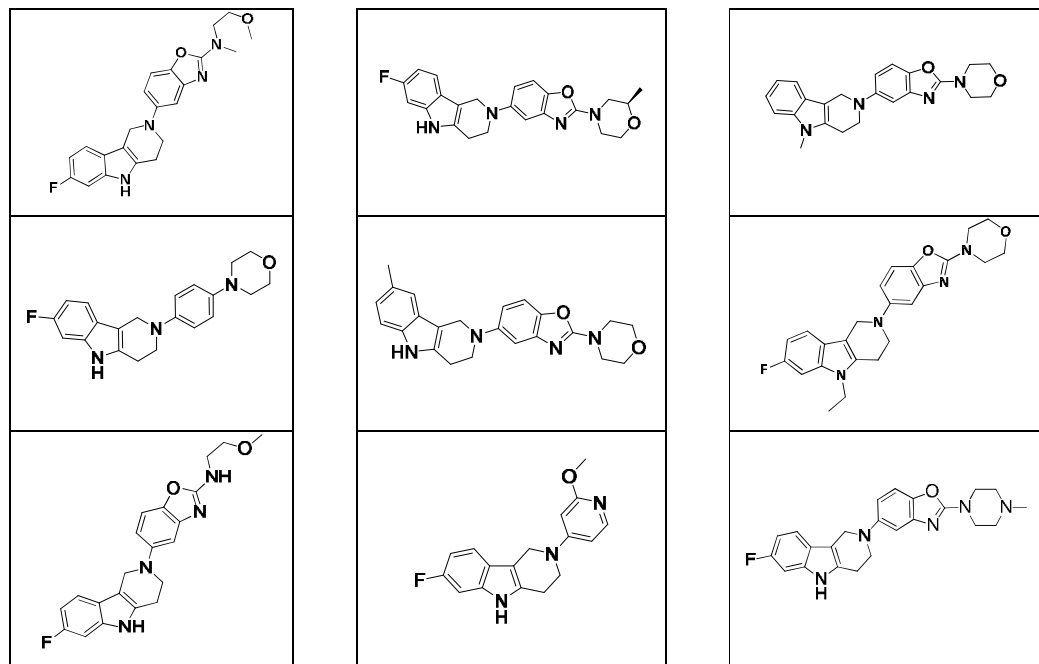








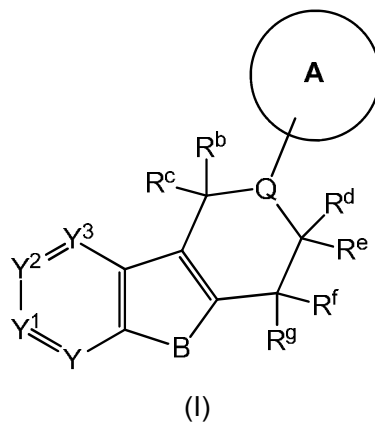




9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 y, opcionalmente, un portador o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

10. El compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 para su uso como medicamento.

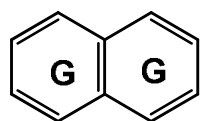
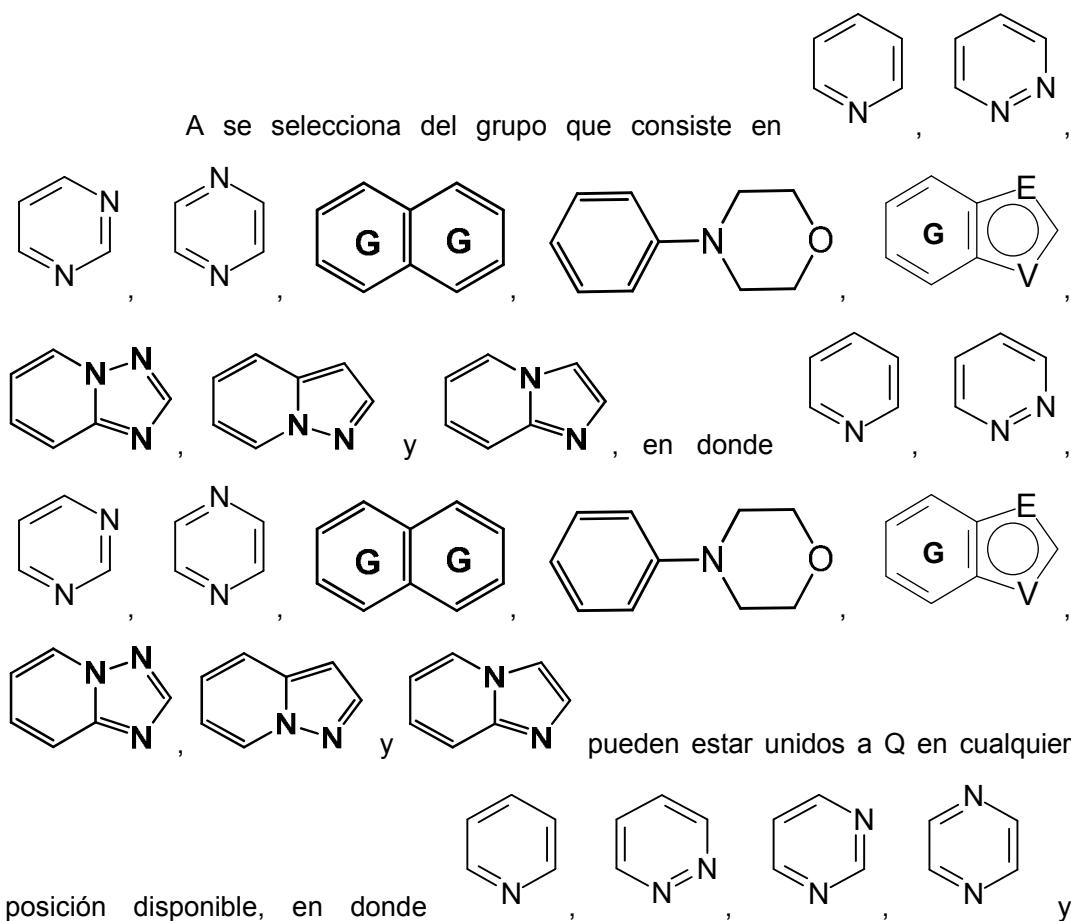
11. Un compuesto de la Fórmula (I):



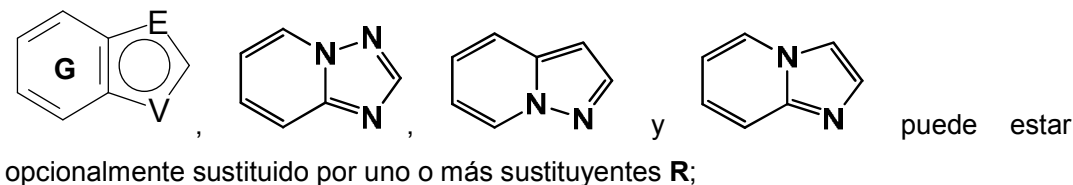
y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, profármacos, hidratos, solvatos y polimorfos de este;

para su uso en el tratamiento, alivio o prevención de un trastorno o anomalía asociado con los agregados de proteína Tau,

en donde



se sustituye por uno o más sustituyentes R^j , y en donde



B se selecciona del grupo que consiste en O y NR^a;

E y **V** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N , NR^5 , O y S ;

G se selecciona del grupo que consiste en un anillo de benceno, un anillo de pirimidina y un anillo de piridina;

J se selecciona del grupo que consiste en O y N-R¹;

Q se selecciona del grupo que consiste en N y C-R¹;

Y se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

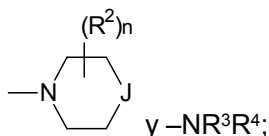
Y¹ se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

Y² se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

Y³ se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, O–alquilo, alquilo y CN;

R se selecciona independientemente del grupo que consiste en



R^a se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, o dos cualquiera de **R^b, R^c, R^d, R^e, R^f y R^g** se pueden unir para formar un anillo de 3 a 8 miembros;

R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en –

halógeno, –O–alquilo, –CF₃, –CN, –NR³R⁴,
y
, en donde un puente que contiene un átomo de C₁₋₂ carbono puede estar presente entre un átomo de carbono y el átomo de carbono c o d o en donde un puente que contiene un átomo de C₁₋₂ carbono puede estar presente entre el átomo de carbono b y el átomo de carbono c o d;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, F y =O, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, –OH u –O–alquilo y en donde si dos **R²** son geminales, pueden unirse para formar un anillo de 3 a 6 miembros;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, –OH o –O–alquilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

r y s son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

t y u son independientemente 1, 2 o 3.

12. El compuesto para usar de acuerdo con el ítem 11, en el que el compuesto de Fórmula (I) es como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 8.

13. El compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 para su uso en la disminución de la agregación de Tau.

14. El compuesto como se define en cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 para su uso en la prevención de la formación de agregados de Tau y/o para su uso en la inhibición de la agregación de Tau.

15. El compuesto como se define en cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 para su uso en la interferencia intracelular con los agregados de Tau.

16. El compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 para su uso en la reducción del plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau *in vivo*.

17. El compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 para su uso en la reducción de los marcadores neuroinflamatorios.

18. Un método para tratar, prevenir o aliviar un trastorno o anomalía asociado con agregados de proteína Tau, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 a un sujeto que lo necesite.

19. Un método para disminuir la agregación de Tau, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 a un sujeto que lo necesite.

20. Un método para prevenir la formación de agregados de Tau y/o para inhibir la agregación de Tau, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 a un sujeto que lo necesite.

21. Un método para interferir intracelularmente con agregados de Tau, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 a un sujeto que lo necesite.

22. Un método para reducir el plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau *in vivo*, el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 a un sujeto que lo necesite.

23. Un método para reducir marcadores neuroinflamatorios, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 a un sujeto que lo necesite.

24. El uso de un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de un trastorno o anomalía asociado con los agregados de proteína Tau.

25. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de los ítems 1 a 8 o 11 en la fabricación de un medicamento para disminuir la agregación de Tau.

26. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 en la fabricación de un medicamento para prevenir la formación de agregados de Tau y/o para usar en la inhibición de la agregación de Tau.

27. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 en la fabricación de un medicamento para interferir intracelularmente con agregados de Tau.

28. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de los ítems 1 a 8 o 11 en la fabricación de un medicamento para reducir el plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau *in vivo*.

29. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de los ítems 1 a 8 o 11 en la fabricación de un medicamento para reducir los marcadores neuroinflamatorios.

29. Una mezcla que comprende un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 y al menos un compuesto biológicamente activo adicional seleccionado de un agente terapéutico diferente del compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8,

en donde la mezcla además comprende al menos uno de un portador, un diluyente y un excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

30. La mezcla de acuerdo con el ítem 29, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un compuesto utilizado en el tratamiento de la amiloidosis.

31. La mezcla de acuerdo con el ítem 29 o 30, en donde el compuesto y/o el compuesto biológicamente activo adicional están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz.

32. La mezcla de acuerdo con cualquiera de los ítems 29 a 31, en donde el compuesto biológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en compuestos contra el estrés oxidativo, compuestos antiapoptóticos, quelantes de metal, inhibidores de la reparación del ADN tales como pirenzepina y metabolitos, ácido 3-amino-1-propansulfónico (3APS), 1,3-propandisulfonato (1,3PDS), activadores

de la α -secretasa, inhibidores de la β -secretasa y la γ -secretasa, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa 3, inhibidores de O-GlcNAcase (OGA), neurotransmisor, rompedores de lámina β , agentes atrayentes para la eliminación/disminución beta amiloide de componentes celulares, inhibidores de la beta amiloide truncada del terminal N, que incluye amiloide beta 3-42 piroglutamada, moléculas antiinflamatorias o inhibidores de la colinesterasa (ChEI) tales como tacrina, rivastigmina, donepezilo y/o galantamina, agonistas de M1, otros fármacos que incluyen cualquier amiloide o fármaco que modifique la Tau y suplementos nutritivos, un anticuerpo, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales de este o una vacuna.

33. La mezcla de acuerdo con el ítem 32, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un inhibidor de la colinesterasa (ChEI).

34. La mezcla de acuerdo con el ítem 32, en donde el compuesto biológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina, niacina y memantina.

35. La mezcla de acuerdo con el ítem 32, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un anticuerpo, en particular un anticuerpo monoclonal, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales de este.

36. La mezcla de acuerdo con cualquiera de los ítems 29 a 35, en donde el compuesto y/o el compuesto biológicamente activo adicional están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz.

37. El compuesto para su uso de acuerdo con el ítem 11, el método de acuerdo con el ítem 18, o el uso de acuerdo con el ítem 24, en donde el trastorno se selecciona de la enfermedad de Alzheimer (AD), AD familiar, tauopatía primaria relacionada con la edad (PART), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), miositis por cuerpos de inclusión, angiopatía amiloide cerebral por proteína priónica, lesión cerebral traumática (TBI), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de la motoneurona no de Guam con ovillos neurofibrilares, argirofilia granulosa, degeneración corticobasal (CDB), ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Hallervorden-Spatz, atrofia multisistémica (MSA), enfermedad de Niemann-Pick tipo C, degeneración palido-ponto-nigral, enfermedad de Pick (PiD), gliosis subcortical progresiva, parálisis

supranuclear progresiva (PSP), panencefalitis esclerosante subaguda, demencia con predominio de ovillos, parkinsonismo posencefalítico, distrofia miotónica, panencefalopatía esclerosante subaguda, mutaciones en LRRK2, encefalopatía traumática crónica (CTE), demencia británica familiar, demencia danesa familiar, otras degeneraciones lobulares frontotemporales, parkinsonismo de Guadalupe, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, retraso mental relacionado con SLC9A6, tauopatía de la sustancia blanca con inclusiones gliales globulares, epilepsia, demencia por cuerpos de Lewy (LBD), deterioro cognitivo leve (MCI), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el VIH, diabetes de aparición en la adultez, amiloidosis cardíaca senil, glaucoma, apoplejía isquémica, psicosis en la AD y la enfermedad de Huntington, preferentemente enfermedad de Alzheimer (AD), degeneración corticobasal (CDB), enfermedad de Pick (EPI) y parálisis supranuclear progresiva (PSP).

38. El uso del compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 8 u 11 como una referencia analítica o una herramienta de cribado *in vitro*.

Definiciones

Las siguientes definiciones se aplican dentro del alcance del significado de la presente solicitud:

"Alquilo" se refiere a un resto orgánico saturado lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados tienen 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo e isobutilo. El alquilo puede estar opcionalmente sustituido por un halógeno (preferiblemente F), –OH u –Oalquilo (preferiblemente –OMe).

"Hal" o "halógeno" se refiere a F, Cl, Br e I.

"Anillo de 3 a 8 miembros" se refiere a un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros en donde ninguno, uno o más de los átomos de carbono en el anillo han sido reemplazados con 1 o 2 (para el anillo de tres miembros), 1, 2 o 3 (para el anillo de cuatro miembros), 1, 2, 3 o 4 (para el anillo de cinco miembros) o 1, 2, 3, 4, o 5 (para el anillo de seis miembros), 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (para el anillo de siete miembros), o 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 (para el anillo de ocho miembros) de los mismos o diferentes heteroátomos, por lo que los heteroátomos se seleccionan de O, N y S.

Los compuestos de la presente invención que tienen uno o más carbonos ópticamente activos pueden existir como racematos y mezclas racémicas (que

incluyen mezclas en todas las relaciones), estereoisómeros (que incluyen mezclas diastereoméricas y diastereoisómeros individuales, mezclas enantioméricas y enantiómeros individuales, mezclas de confómeros y confómeros individuales), tautómeros, atropisómeros y rotámeros. Todas las formas isoméricas están incluidas en la presente invención. Los compuestos descritos en esta invención que contienen enlaces dobles olefínicos incluyen isómeros geométricos E y Z. También se incluyen en esta invención todas las sales, profármacos, polimorfos, hidratos y solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

El término "polimorfos" se refiere a las diversas estructuras cristalinas de los compuestos de la presente invención. Este puede incluir, entre otras, morfologías de cristal (y materiales amorfos) y todas las formas de red cristalina. Las sales de la presente invención pueden ser cristalinas y pueden existir como más de un polimorfo.

La invención también abarca solvatos, hidratos y formas anhidras de la sal. El disolvente incluido en los solvatos no está particularmente limitado y puede ser cualquier disolvente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los ejemplos incluyen agua y C₁₋₄ alcoholes (tales como metanol o etanol).

Las "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se definen como derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto de origen se modifica al elaborar sales ácidas o básicas de este. Los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otras, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como, entre otros, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como, entre otros, ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y similares. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de origen que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al hacer reaccionar las

formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Los disolventes orgánicos incluyen, entre otros, medios no acuosos como éteres, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 1445, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden proporcionar en forma de un profármaco, a saber, un compuesto que se metaboliza *in vivo* al metabolito activo. Como se usa más adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "profármaco" significa cualquier compuesto fijado covalentemente que libera el producto farmacéutico de origen activo debido a la biotransformación *in vivo*. La referencia de Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8 ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15) que describe profármacos generalmente se incorpora en la presente por referencia.

La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se define como aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que, dentro del alcance de un criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin provocar una excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicación proporcional con una relación riesgo/beneficio razonable.

Los pacientes o sujetos en la presente invención son típicamente animales, en particular mamíferos, con mayor particularidad seres humanos.

Como se usa en la presente, "Tau" se refiere a una proteína de fijación a microtúbulos altamente soluble que se encuentra principalmente en las neuronas e incluye las 6 isoformas principales, formas escindidas o truncadas, y otras formas modificadas tales como las que surgen de la fosforilación, glicosilación, glicación, prolil-isomerización, nitración, acetilación, polinaminación, ubiquitinación, sumoilación y oxidación.

"Tau agregada" se refiere a monómeros agregados de péptidos o proteínas Tau que se pliegan en las estructuras oligoméricas o poliméricas.

Como se usan en la presente, "ovillos neurofibrilares" (NFT) se refieren a agregados insolubles de la proteína Tau hiperfosforilada que contiene filamentos

helicoidales pareados (PHF) y filamentos lineales. Su presencia es una característica de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades conocidas como tauopatías.

Los términos "anticuerpo" o "anticuerpos", como se usa en la presente, son términos reconocidos en la técnica y se entiende que se refieren a moléculas o fragmentos activos de moléculas que se fijan a antígenos conocidos, o se refieren en particular a moléculas de inmunoglobulina y a porciones de fijación al antígeno de moléculas de inmunoglobulina. En particular, la mezcla de la presente invención incluye los compuestos de la presente invención y los anticuerpos anti Tau o anti Abeta.

Se entiende que la expresión "anticuerpo equivalente funcional o parte funcional de este", como se usa en la presente, se refiere a una molécula equivalente o fragmentos activos de una molécula que se fija a un antígeno conocido, o se refiere en particular a una molécula de inmunoglobulina y a porciones de fijación al antígeno de una molécula de inmunoglobulina y tiene esencialmente la misma actividad (biológica) que el anticuerpo del que se deriva.

La "vacuna" o "vacunas" que se informa en las mezclas de la presente invención, son en particular las vacunas Tau o Abeta.

Las definiciones y las definiciones preferidas proporcionadas en la sección "Definición" se aplican a todas las modalidades descritas a continuación, a menos que se indique lo contrario.

Descripción de las figuras

Figura 1: Tau en CSF cuantificado en ratones rTg4510 tratados con el Ejemplo 12 y el Ejemplo 45.

Figura 2: Cuantificación del plegamiento incorrecto de Tau en ratones rTg4510 tratados con el Ejemplo 12 y el Ejemplo 45.

Figura 3: Cuantificación de Iba1 (A) y CD68 (B) en ratones rTg4510 tratados con el Ejemplo 12 y el Ejemplo 45.

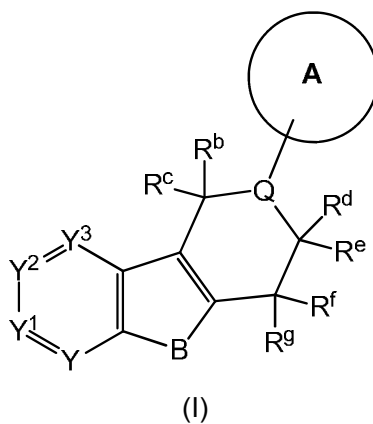
Figura 4 Reducción de Tau plegamiento incorrecto en NFT en secciones cerebrales de AD y PSP humanas con el Ejemplo 45.

Figura 5 Alta resolución de la autorradiografía en cortes de cerebro de AD humano usando ^3H - Ejemplo 45 (A) y ^3H - Ejemplo 45 y Ejemplo 45 frío (B).

Descripción detallada de la invención

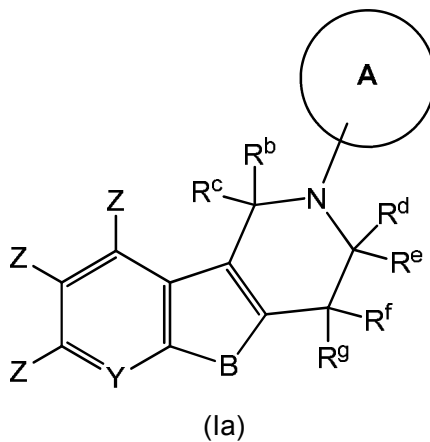
A continuación se describen los compuestos de la presente invención. Debe entenderse que también se contemplan todas las combinaciones posibles de las siguientes definiciones.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I):

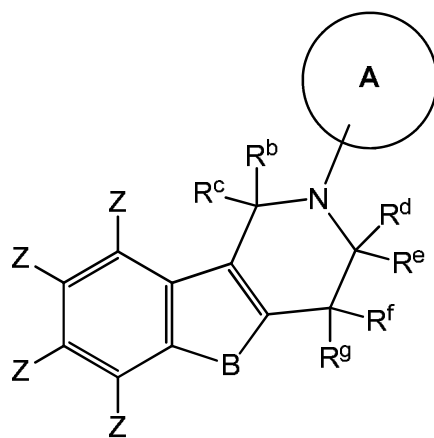


y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, profármacos, hidratos, solvatos y polimorfos de este.

Una modalidad preferida del compuesto de la Fórmula (I) es

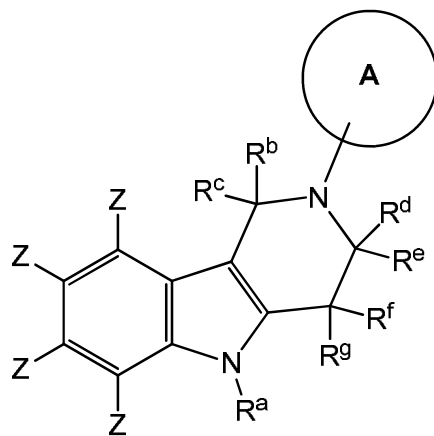


Una modalidad preferida adicional del compuesto de la Fórmula (I) es

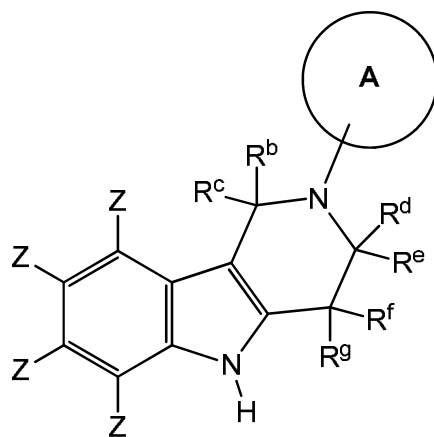


(Ib)

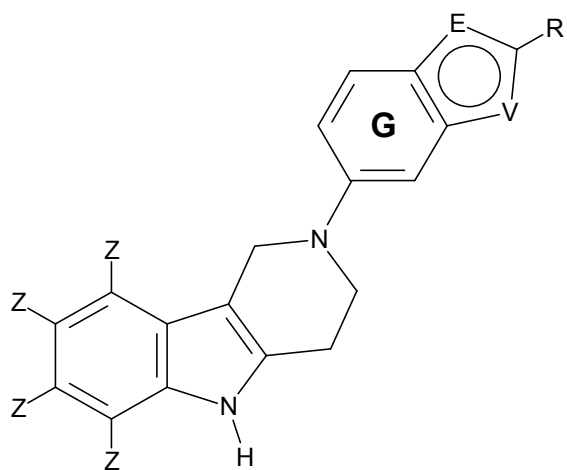
Una modalidad preferida adicional del compuesto de la Fórmula (I) es



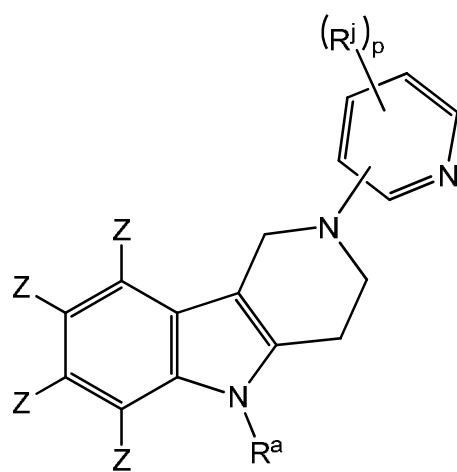
En una modalidad preferida adicional el compuesto de la Fórmula (I) es



Aún con mayor preferencia, el compuesto de la Fórmula (I) es

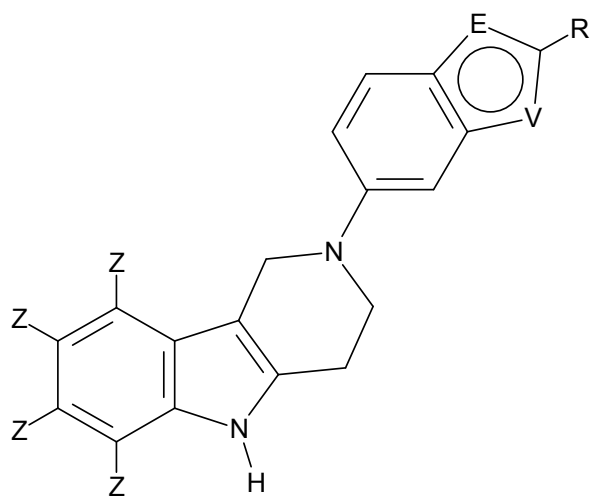


(o)



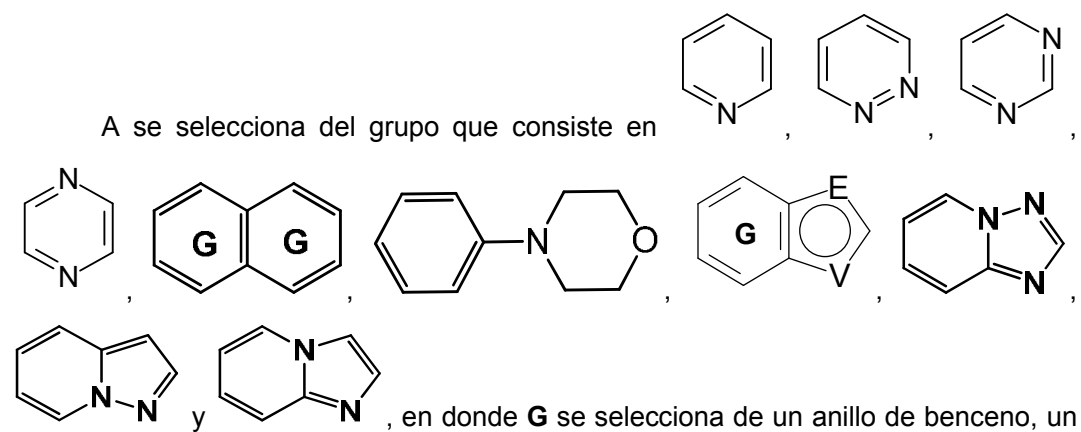
(ld)

Aún más preferiblemente

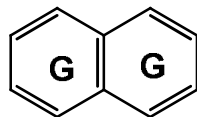


(lc)

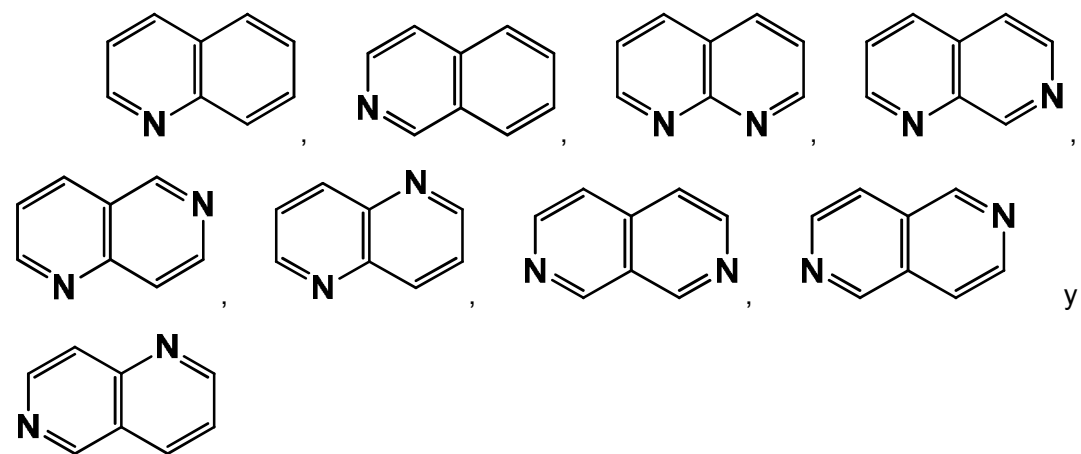
Las siguientes definiciones de **A** se aplican a los compuestos de la Fórmula (I) y sus modalidades preferidas.



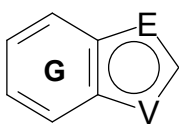
anillo de pirimidina y un anillo de piridina. Por lo tanto,



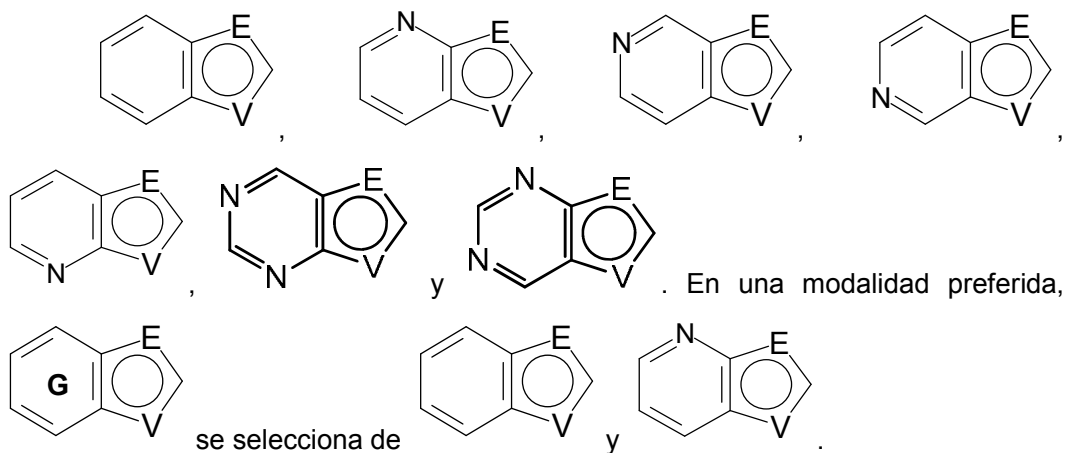
cubre las siguientes modalidades preferidas



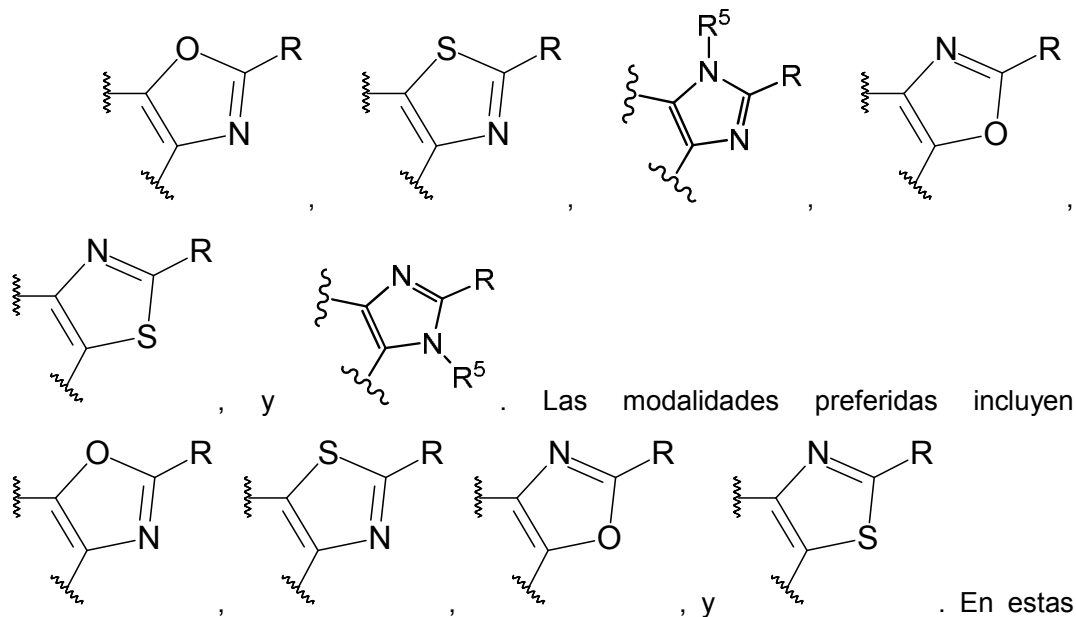
Y por lo tanto,



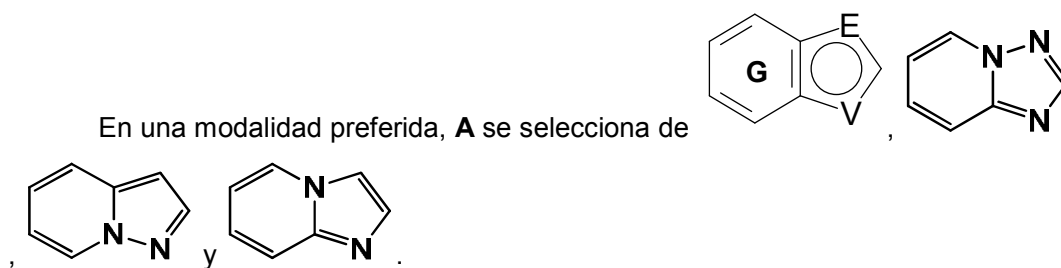
abarca las siguientes modalidades

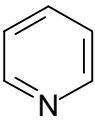
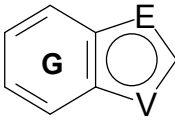


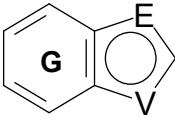
Se pueden prever los siguientes anillos:

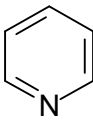


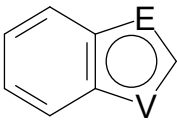
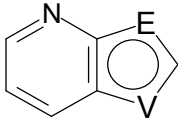
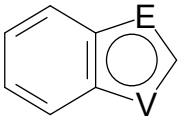
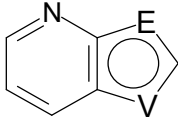
fórmulas estructurales, el anillo **G** no se muestra completamente, solo se indica mediante enlaces parciales .

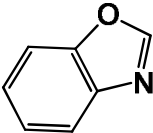


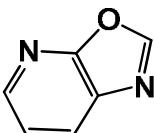
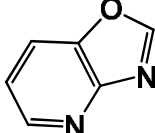
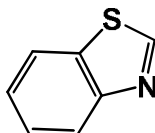
En otra modalidad preferida, **A** es  y . En una

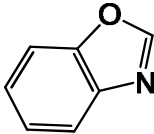
modalidad preferida, **A** es .

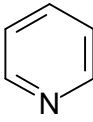
En una modalidad de mayor preferencia, **A** se selecciona de ,

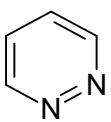
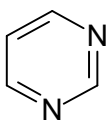
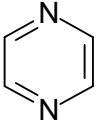
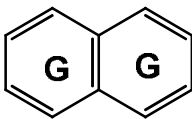
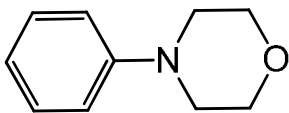
 y . En una modalidad de mayor preferencia, **A** se selecciona de  y .

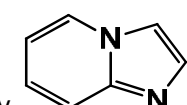
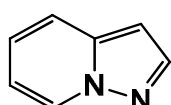
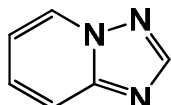
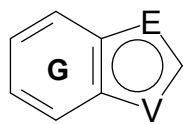
En una modalidad preferida adicional, **A** se selecciona de ,

, , ,  y .

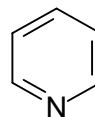
En una modalidad de mayor preferencia, **A** es .

En las definiciones anteriores de **A** y sus modalidades preferidas, ,

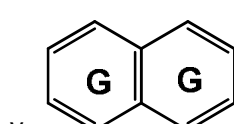
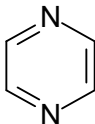
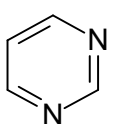
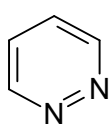
, , , , ,



pueden estar unidos a Q en cualquier posición disponible.

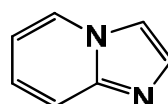
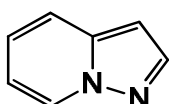
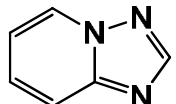
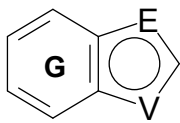


En las definiciones anteriores de **A** y sus modalidades preferidas,



se sustituye por uno o más sustituyentes **Rⁱ**.

En las definiciones anteriores de **A** y sus modalidades preferidas,



pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes **R**.

Las siguientes definiciones se aplican a la Fórmula (I) y sus modalidades preferidas, según corresponda.

B se selecciona del grupo que consiste en O y NR^a. Con mayor preferencia, **B** es NR^a, más preferiblemente NH.

E y **V** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, NR⁵, O y S. Dado que el anillo que contiene **E** y **V** está insaturado, al menos uno de **E** y **V** es N.

J se selecciona del grupo que consiste en O y N-R¹; más preferiblemente O.

Q se selecciona del grupo que consiste en N y C - R¹. Preferiblemente **Q** se selecciona del grupo que consiste en N y CH, más preferiblemente **Q** es N.

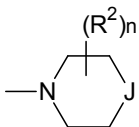
Y se selecciona del grupo que consiste en CZ y N. Más preferiblemente, **Y** se selecciona del grupo que consiste en CH y N. Incluso más preferiblemente, **Y** es CH. En una modalidad, si **Y** es N e **Y¹**, **Y²** e **Y³** son CZ, **B** es N-alquilo u O, preferiblemente **B** es N-alquilo.

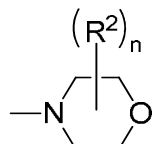
Y¹ se selecciona entre el grupo que consiste en CZ y N. Preferiblemente **Y¹** es CZ.

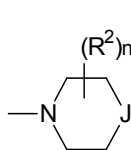
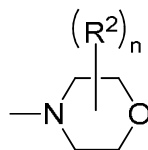
Y² se selecciona del grupo que consiste en CZ y N. Preferiblemente, **Y²** es CZ.

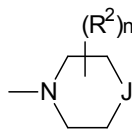
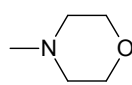
Y³ se selecciona del grupo que consiste en CZ y N. Preferiblemente, **Y³** es CZ.

Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno (preferentemente F), O–alquilo, alquilo y CN, preferentemente H, halógeno (preferentemente F) y O–alquilo. En una modalidad preferida, una **Z** es independientemente halógeno (preferentemente F), u O–alquilo y las otras **Z** son H. En una modalidad de mayor preferencia, una **Z** es halógeno (preferentemente F) y las otras **Z** son H.

R se selecciona independientemente del grupo que consiste en  y –

 y –
NR³R⁴, preferiblemente **R** se selecciona del grupo que consiste en

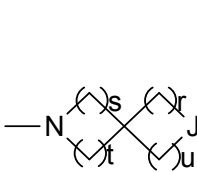
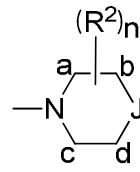
NR³R⁴, más preferiblemente **R** es , tal como . En estas

modalidades,  es preferiblemente .

R^a se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo, con mayor preferencia H y Me, incluso más preferentemente H.

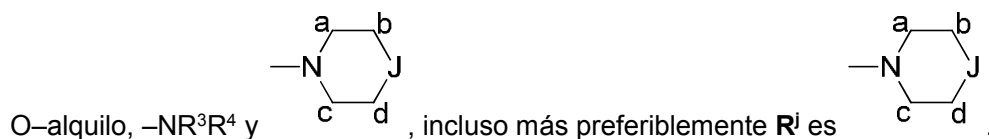
R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, o dos cualquiera de **R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g** (por ejemplo, que están unidos a los mismos átomos de anillo o adyacentes) se pueden unir para formar un anillo de 3 a 8 miembros. Más preferiblemente, **R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g** son independientemente H o alquilo, incluso más preferiblemente H.

R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en –halógeno, –

O–alquilo, –CF₃, –CN, –NR³R⁴,  y , en donde un puente

que contiene un átomo de carbono C₁₋₂ puede estar presente entre un átomo de carbono y el átomo de carbono c o d o en donde un puente que contiene un átomo de carbono C₁₋₂ puede estar presente entre el átomo de carbono b y el átomo de carbono

c o d. Más preferiblemente, R^j se selecciona del grupo que consiste en –halógeno, –



R^1 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo, preferentemente alquilo, con mayor preferencia CH_3 .

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, F y $=O$, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, $-OH$ o $-O$ –alquilo y en donde si dos R^2 son geminales, pueden unirse para formar un 3 a anillo de 6 miembros. En una modalidad R^2 es alquilo opcionalmente sustituido, en otra modalidad R^2 es F, en una modalidad adicional R^2 es $=O$.

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, $-OH$ o $-O$ –alquilo. En una modalidad, R^3 o R^4 es alquilo opcionalmente sustituido y el otro es H. En otra modalidad, R^3 es alquilo y R^4 es alquilo opcionalmente sustituido. En una modalidad adicional, R^3 y R^4 son H.

R^5 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo, en una modalidad R^5 es H, en otra modalidad R^5 es alquilo.

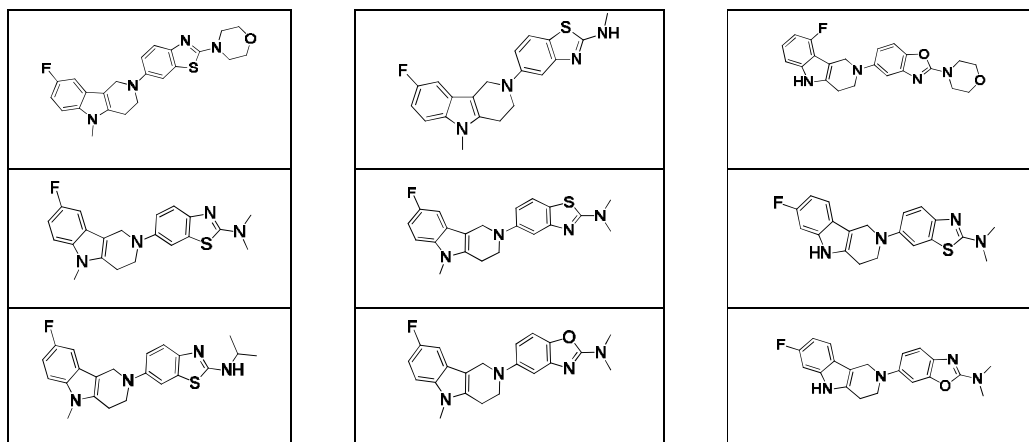
n es 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente n es 0 o 1, más preferiblemente n es 0.

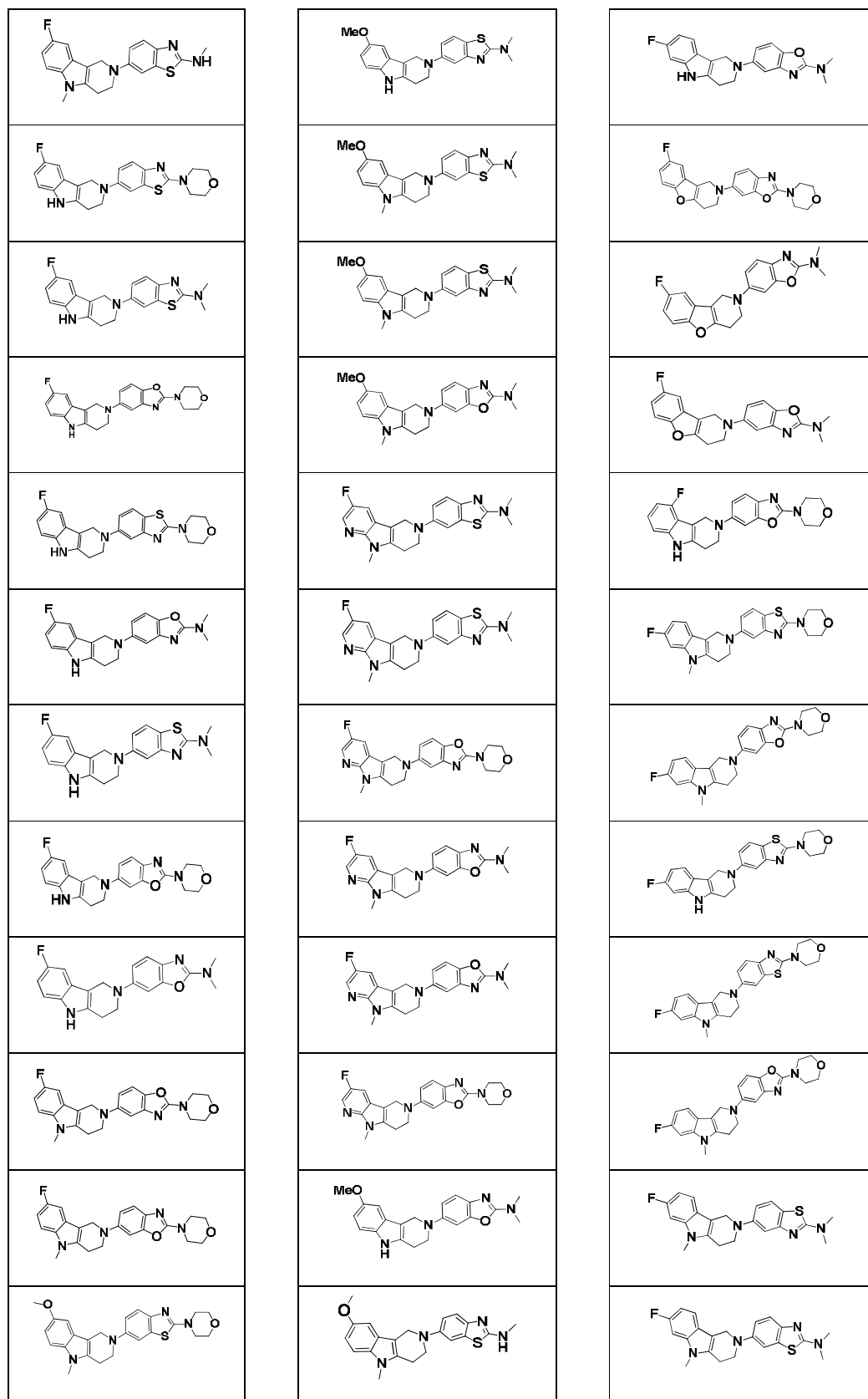
p es 1 o 2, con mayor preferencia 1.

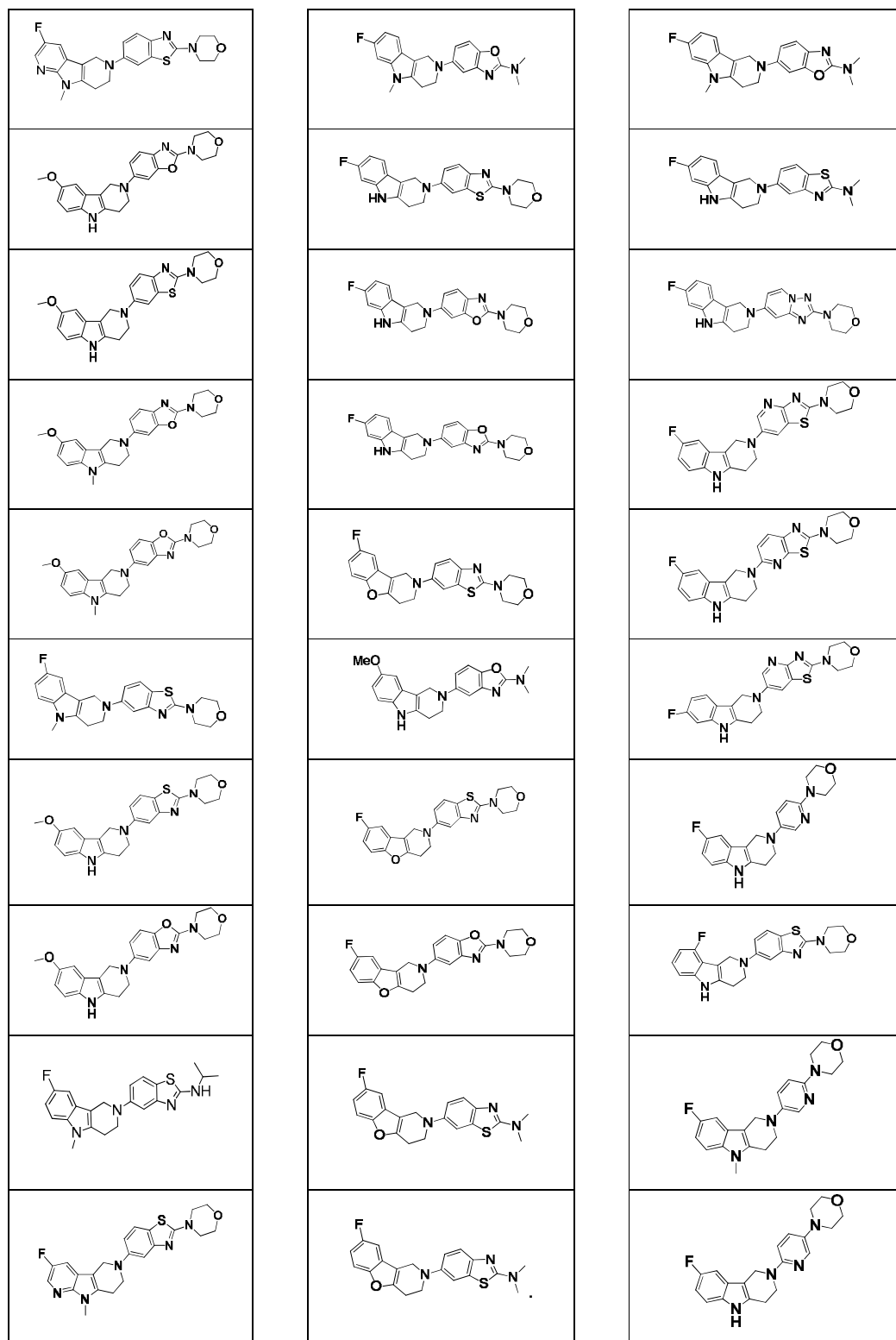
r y s son independientemente 0, 1, 2 o 3.

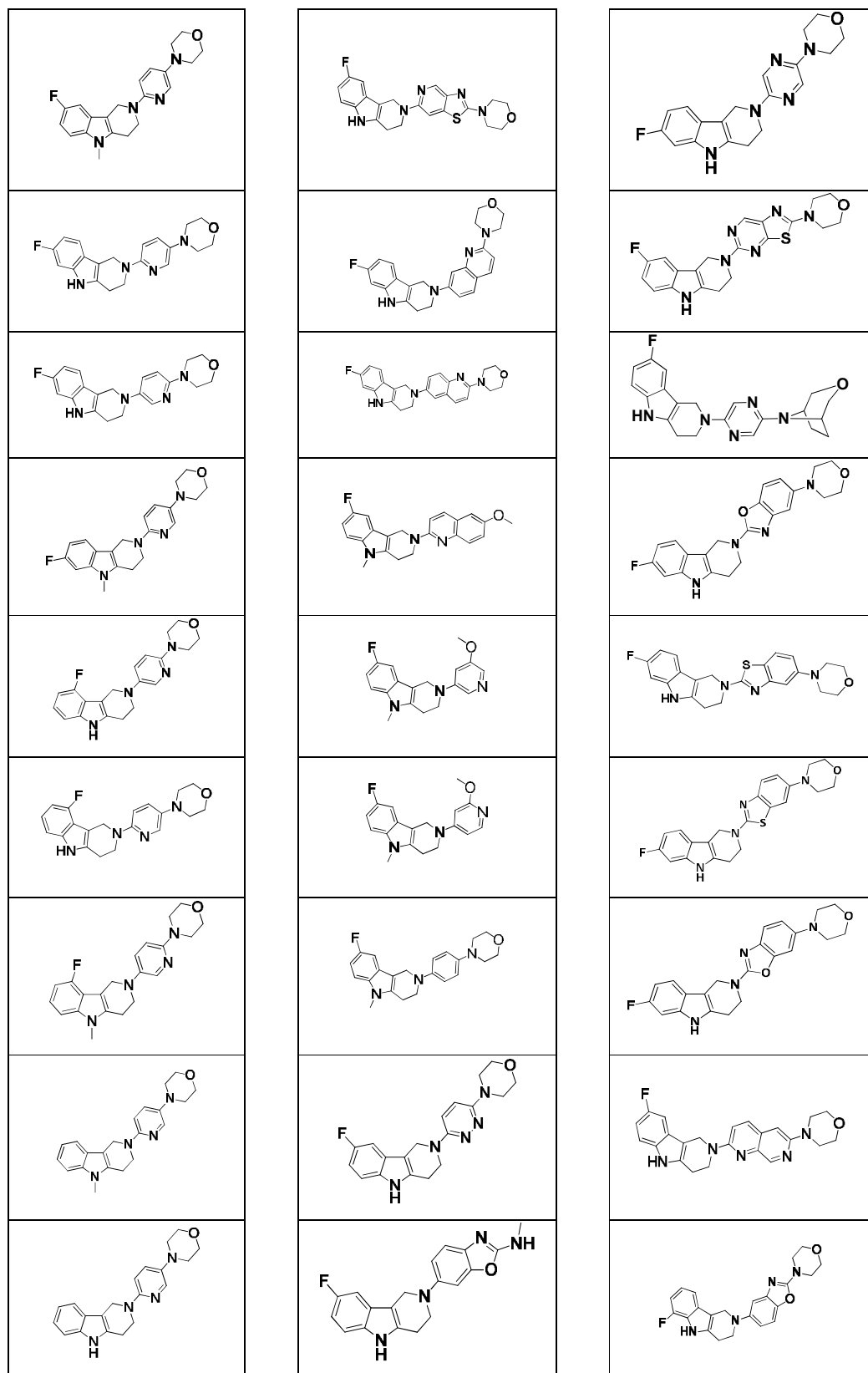
t y u son independientemente 1, 2 o 3.

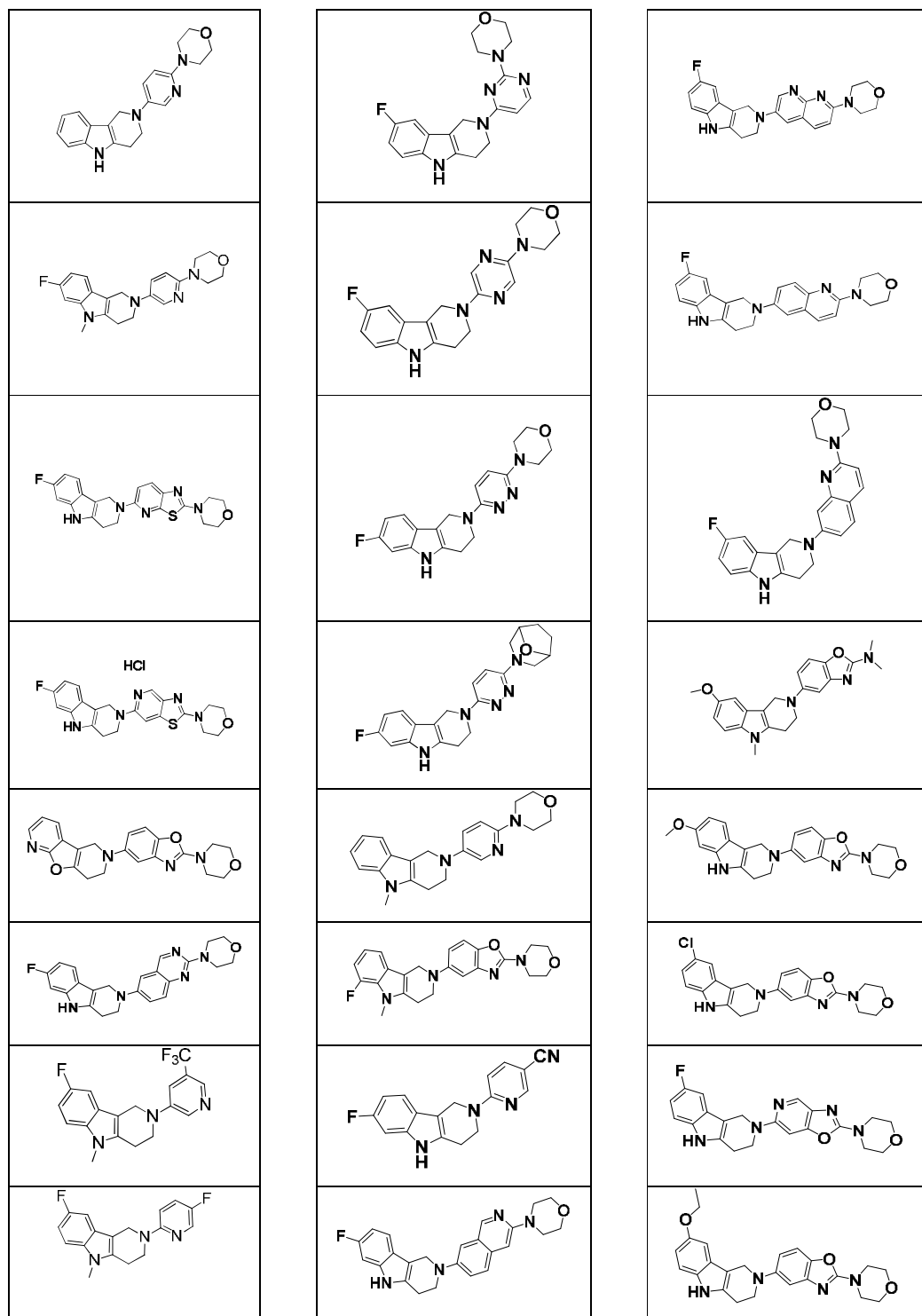
Los compuestos preferidos de la Fórmula (I) son

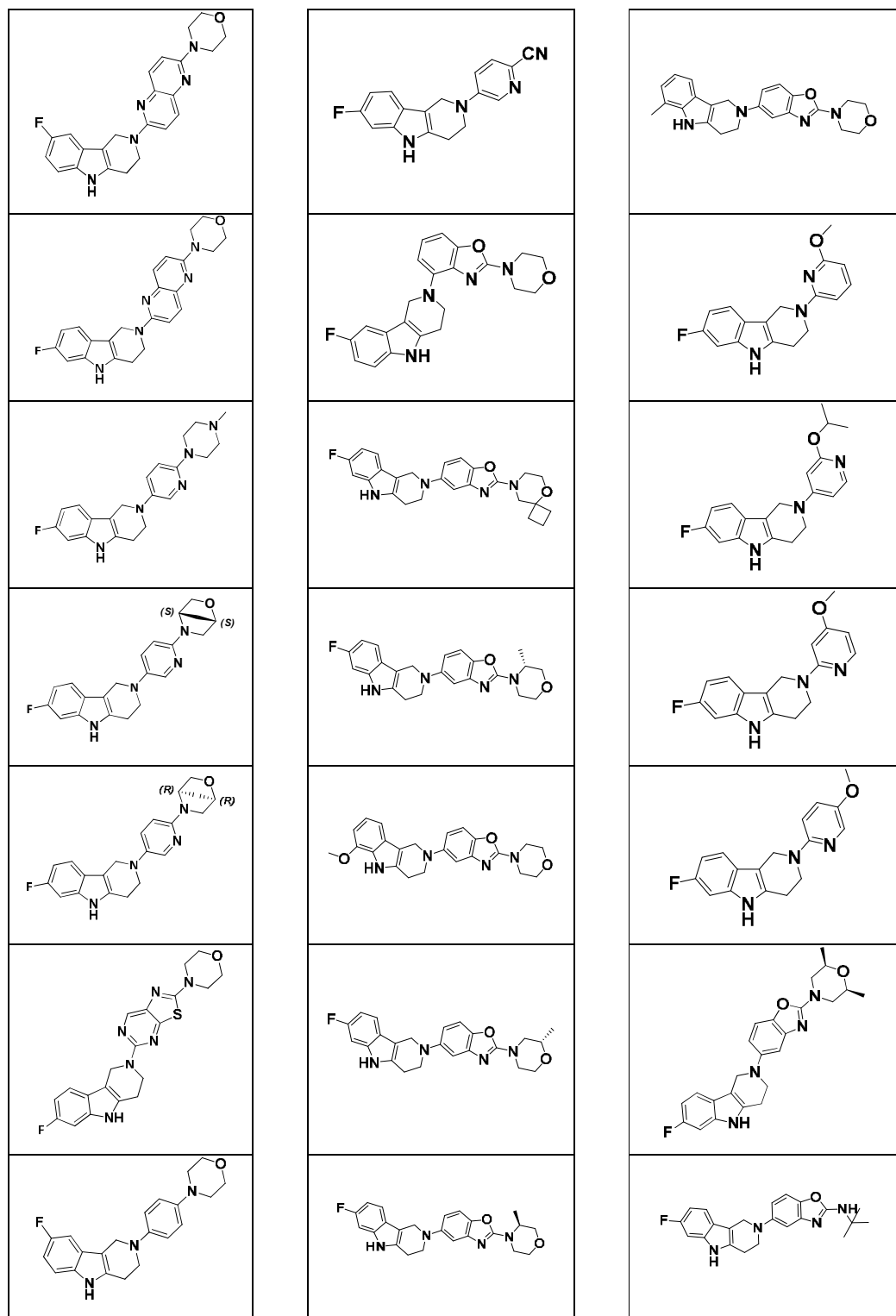


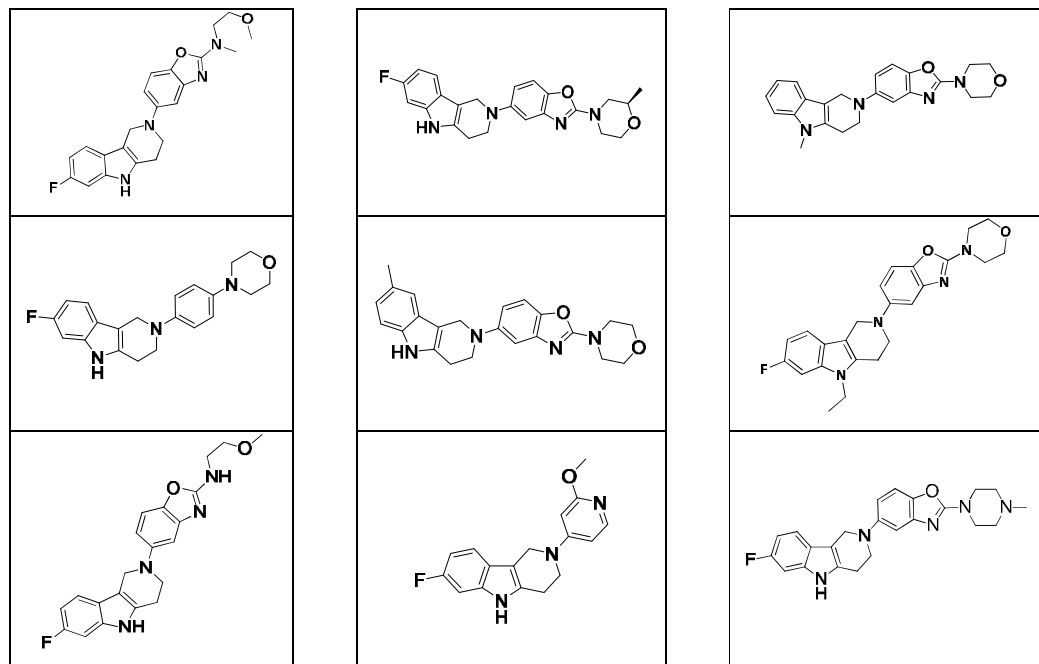












Los compuestos preferidos también se ilustran en los ejemplos.

Cualquier combinación de las modalidades, modalidades preferidas y modalidades de mayor preferencia descritas en la presente también se contempla en la presente invención.

Composiciones farmacéuticas

Si bien es posible que los compuestos de la presente invención se administren solos, es preferible formularlos en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Por ende, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) mezclado de manera opcional con un portador, diluyente, adyuvante o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Los excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéuticos son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª edición, Mack Publishing Co., New Jersey (1975). El excipiente farmacéutico puede seleccionarse con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. El excipiente debe ser aceptable en el sentido de no ser perjudicial para quien lo recibe.

Los excipientes farmacéuticamente útiles que pueden usarse en la formulación de la composición farmacéutica de la presente invención pueden comprender, por

ejemplo, portadores, vehículos, diluyentes, disolventes tales como alcoholes monohídricos tales como etanol, isopropanol y alcoholes polihídricos tales como glicoles y aceites comestibles tales como aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, ésteres aceitosos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, aglutinantes, adyuvantes, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, desintegrantes, agentes deslizantes, agentes lubricantes, agentes amortiguadores, emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes endulzantes, colorantes, saborizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, antioxidantes, agentes de procesamiento, modificadores y mejoradores de la administración de fármacos tales como fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

Las vías de administración de los compuestos de la invención incluyen, entre otras, una o más de: oral (por ejemplo, como un comprimido, cápsula o como una solución de ingesta), tópica, mucosa (por ejemplo, como un aerosol o pulverizador nasal para la inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo, en forma inyectable), gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracraneal, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (que incluye intravítrea o intracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual.

Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes saborizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada.

Los comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina, desintegrantes tales como almidón (preferentemente almidón de maíz, papa o tapioca), glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y acacia. Además, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como agentes de relleno en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una

celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para elixires y/o suspensiones acuosas, el agente se puede combinar con diversos agentes endulzantes o saborizantes, material o tintes colorantes, con agentes emulgentes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de estos.

Si los compuestos de la presente invención se administran por vía parenteral, los ejemplos de tal administración incluyen uno o más de los siguientes: administración de los compuestos por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea; y/o mediante técnicas de infusión. Para la administración parenteral, los compuestos se utilizan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben estar adecuadamente amortiguadas (preferentemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

Como se indica, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación y se administran convenientemente en forma de inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134AT) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar al proporcionar una válvula para administrar una cantidad medida. El recipiente presurizado, la bomba, el pulverizador o el nebulizador pueden contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo mediante el uso de una mezcla de etanol y el propulsor como el disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, a partir de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorio o pesario, o pueden ser aplicados tópicamente

en forma de gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvo para espolvorear. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche para la piel.

También pueden administrarse por vía pulmonar o rectal. También se pueden administrar por vía ocular. Para el uso oftálmico, los compuestos pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, con pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, con pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como un cloruro de bencilalconio. Alternativamente, pueden formularse en un pomada tal como petrolato.

Para la aplicación tópica a la piel, los compuestos de la presente invención pueden formularse como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, cera emulsionante y agua. Alternativamente, pueden formularse como una loción o crema adecuada, suspendidas o disueltas en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Típicamente, un médico determinará la dosis real que será más adecuada para un sujeto individual. El nivel de dosis específico y frecuencia de dosis para cualquier individuo en particular puede variar y dependerá de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la alimentación, el tiempo y modo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección y el individuo que se somete a tratamiento.

Una dosis propuesta de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la administración a un ser humano (de alrededor de 70 kg de peso corporal) es de 0,1 mg a 3 g, de 0,1 mg a 2 g, de 0,1 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 500 mg del ingrediente activo por dosis unitaria. La dosis unitaria se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día. La dosis dependerá de la vía de administración. Se apreciará que puede ser necesario realizar variaciones rutinarias de la dosis en función de la edad y el peso del paciente, así como la gravedad de la afección a tratar. La dosis precisa y la vía de administración dependerán, en última instancia, del criterio del médico o veterinario a cargo.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos. Cuando se utiliza un compuesto de la invención en combinación con un segundo agente activo terapéutico adicional contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir con respecto a cuando el compuesto se utiliza solo.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse de manera secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier vía conveniente. Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación puede administrarse en la misma composición farmacéutica o en una diferente. Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, de la manera que se conoce para tales compuestos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden elaborarse de una manera conocida *per se* por la persona del oficio de nivel medio tal como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª edición, Mack Publishing Co., New Jersey (1975).

Las enfermedades o afecciones que pueden tratarse, aliviarse o prevenirse con los compuestos de la presente invención son trastornos o anomalías asociadas con agregados de proteína Tau, tales como trastornos neurodegenerativos. Los ejemplos de enfermedades y afecciones que pueden tratarse, aliviarse o prevenirse son causadas por o asociadas con la formación de lesiones neurofibrilares. Esta es la patología cerebral predominante en la tauopatía. Las enfermedades y afecciones comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades o afecciones neurodegenerativas que incluyen enfermedades o afecciones que muestran coexistencia de patologías de Tau y amiloide.

Los ejemplos de las enfermedades o afecciones que pueden tratarse, aliviarse o prevenirse incluyen, entre otras, la enfermedad de Alzheimer (AD), AD familiar, PART (tauopatía primaria relacionada con la edad), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), miositis por cuerpos de inclusión, angiopatía amiloide cerebral por

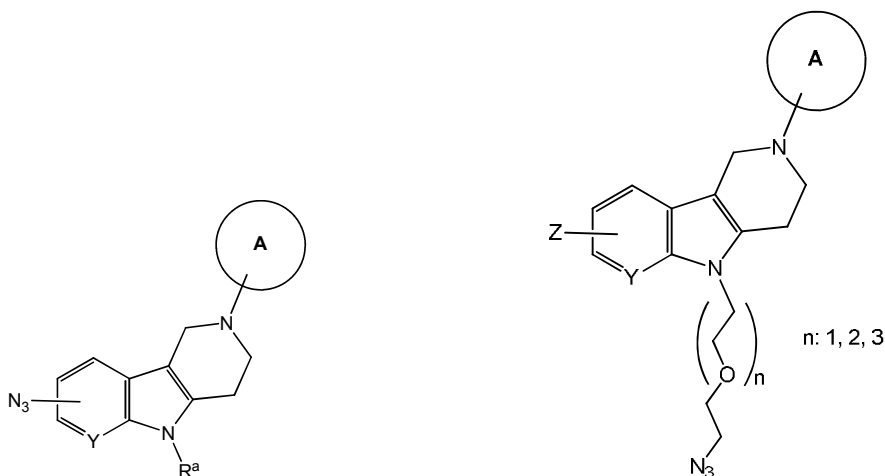
proteína priónica, lesión cerebral traumática (TBI), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de la motoneurona no de Guam con ovillos neurofibrilares, argirofilia granulosa, degeneración corticobasal (CDB), ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Hallervorden-Spatz, atrofia multisistémica (MSA), enfermedad de Niemann-Pick tipo C, degeneración pallido-ponto-nigral, enfermedad de Pick (PiD), gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), panencefalitis esclerosante subaguda, demencia con predominio de ovillos, parkinsonismo posencefálico, distrofia miotónica, panencefalopatía esclerosante subaguda, mutaciones en LRRK2, encefalopatía traumática crónica (CTE), demencia británica familiar, demencia danesa familiar, otras degeneraciones lobulares frontotemporales, parkinsonismo de Guadalupe, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, retraso mental relacionado con SLC9A6, tauopatía de la sustancia blanca con inclusiones gliales globulares, epilepsia, demencia por cuerpos de Lewy (LBD), deterioro cognitivo leve (MCI), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el VIH, diabetes de aparición en la adultez, amiloidosis cardíaca senil, glaucoma, apoplejía isquémica, psicosis en la AD y la enfermedad de Huntington. Preferentemente, las enfermedades y afecciones que pueden tratarse, aliviarse o prevenirse incluyen la enfermedad de Alzheimer (AD), así como otras tauopatías neurodegenerativas tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), argirofilia granulosa, degeneración corticobasal (CBD), demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Pick (PiD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia con predominio de ovillos, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Hallervorden-Spatz, encefalopatía traumática crónica (CTE), lesión cerebral traumática (TBI), y otra degeneración lobar frontotemporal. Con mayor preferencia, la enfermedad de Alzheimer (AD), la degeneración corticobasal (CDB), la enfermedad de Pick (PiD) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP).

Los compuestos de la presente invención también pueden emplearse para disminuir la agregación de proteínas, en particular la agregación de Tau. La capacidad de un compuesto para disminuir la agregación de Tau puede, por ejemplo, determinarse mediante el ensayo ThT (Hudson y otros, FEBS J., 2009, 5960-72).

Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de una amplia gama de trastornos en los que el proceso de neuroinflamación se asocia con plegamiento incorrecto y/o agregación patológica de la proteína Tau.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como una referencia analítica o una herramienta de cribado *in vitro* para la caracterización del tejido con patología de Tau y para evaluar compuestos dirigidos contra la patología de Tau en tal tejido.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar como fotoprobos para la reticulación del compuesto con el objetivo, para usar en ensayos de detección *in vitro* para la identificación y caracterización del modo de acción del compuesto, incluido el mapeo del sitio de unión. A continuación se presentan algunos ejemplos de fotoprobos de compuestos de la presente invención:



Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden proporcionarse en forma de una mezcla con al menos un compuesto biológicamente activo adicional y/o un portador y/o un diluyente y/o un excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico. El compuesto y/o el compuesto biológicamente activo adicional están presentes preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

La naturaleza del compuesto biológicamente activo adicional dependerá del uso previsto de la mezcla. La sustancia o compuesto biológicamente activo adicional puede ejercer su efecto biológico mediante el mismo mecanismo o similar al del compuesto de acuerdo con la invención o mediante un mecanismo de acción no relacionado o mediante una multiplicidad de mecanismos de acción relacionados y no relacionados.

En general, el compuesto biológicamente activo adicional puede incluir mejoradores de la transmisión de neutrones, fármacos psicoterapéuticos, inhibidores

de la acetilcolinesterasa, bloqueadores del canal de calcio, aminos biogénicas, tranquilizantes de benzodiazepina, síntesis de la acetilcolina, mejoradores del almacenamiento o liberación, agonistas del receptor postsináptico de acetilcolina, inhibidores de la monoaminoxidasa-A o monoaminoxidasa-B, antagonistas del receptor de glutamato de N-metil-D-aspartato, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antioxidantes y antagonistas del receptor serotoninérgico. En particular, el compuesto biológicamente activo adicional se puede seleccionar del grupo que consiste en un compuesto utilizado en el tratamiento de amiloidosis, compuestos contra el estrés oxidativo, compuestos antiapoptóticos, quelantes de metal, inhibidores de la reparación del ADN tales como pirenzepina y metabolitos, ácido 3-amino-1-propansulfónico (3APS), 1,3-propandisulfonato (1,3PDS), activadores de la α -secretasa, inhibidores de la β -secretasa y la γ -secretasa, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa 3, inhibidores de O-GlcNAcase (OGA), neurotransmisor, rompedores de lámina β , agentes atrayentes para la eliminación/disminución beta amiloide de componentes celulares, inhibidores de la beta amiloide truncada del terminal N, que incluye amiloide beta 3-42 piroglutamada, moléculas antiinflamatorias o inhibidores de la colinesterasa (ChEI) tales como tacrina, rivastigmina, donepezilo y/o galantamina, agonistas de M1, otros fármacos que incluyen cualquier amiloide o fármaco que modifique la Tau y suplementos nutritivos, un anticuerpo, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales de este o una vacuna.

En una modalidad adicional, las mezclas de acuerdo con la invención pueden comprender niacina o memantina junto con un compuesto de acuerdo con la presente invención y, opcionalmente, un portador y/o un diluyente y/o un excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En otra modalidad más de la invención, se proporcionan mezclas que comprenden como un compuesto biológicamente activo adicional "antipsicóticos atípicos" tales como, por ejemplo, clozapina, ziprasidona, risperidona, aripiprazol u olanzapina para el tratamiento de síntomas psicóticos positivos y negativos, que incluyen alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento (manifestados por incoherencia marcada, descarrilamiento, tangencialidad) y comportamiento extraño o desorganizado, así como anhedonia, afecto aplanado, apatía y aislamiento social, junto con un compuesto de acuerdo con la invención y, opcionalmente, un portador y/o un diluyente y/o un excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

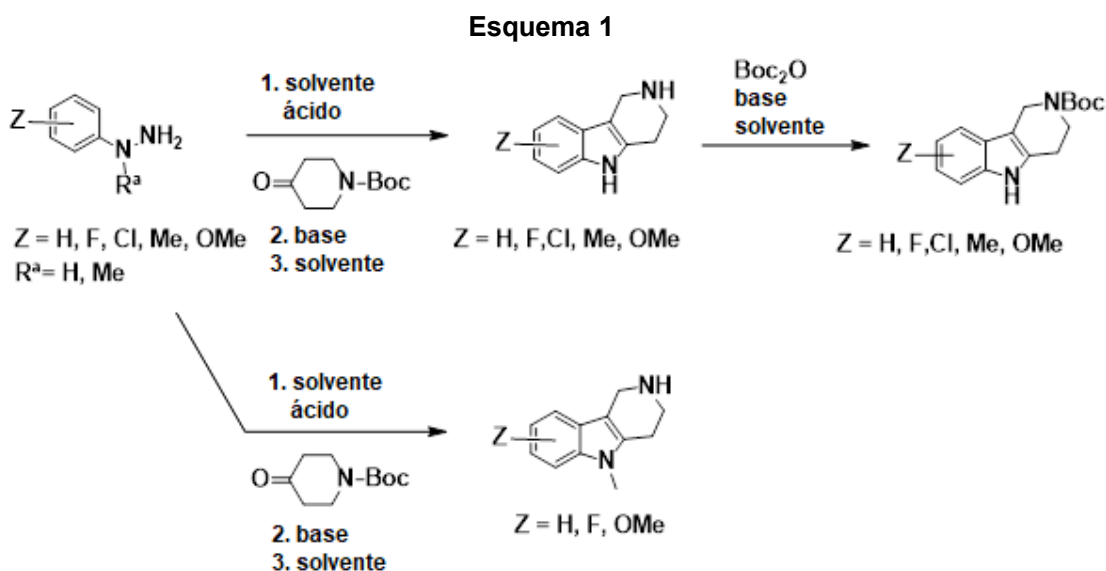
Otros compuestos que pueden usarse adecuadamente en mezclas en combinación con el compuesto de acuerdo con la presente invención se describen, por

ejemplo, en WO 2004/058258 (véanse especialmente las páginas 16 y 17), que incluyen dianas farmacológicas terapéuticas (páginas 36 a 39), ácidos alcansulfónicos y ácidos alcanolsulfúricos (páginas 39 a 51), inhibidores de la colinesterasa (páginas 51 a 56), antagonistas del receptor de NMDA (páginas 56 a 58), estrógenos (páginas 58 a 59), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (páginas 60 y 61), antioxidantes (páginas 61 y 62), agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) (páginas 63 a 67), agentes reductores del colesterol (páginas 68 a 75), inhibidores de amiloide (páginas 75 a 77), inhibidores de formación de amiloide (páginas 77 a 78), quelantes de metal (páginas 78 y 79), antipsicóticos y antidepresivos (páginas 80 a 82), suplementos nutricionales (páginas 83 a 89) y compuestos que aumentan la disponibilidad de sustancias biológicamente activas en el cerebro (véanse las páginas 89 a 93) y profármacos (páginas 93 y 94), documento que se incorpora en la presente por referencia.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Una variación isotópica del compuesto de la invención se define como aquella en la que al menos un átomo se reemplaza con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radioactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución del tejido en fármacos y/o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los compuestos etiquetados con ^{18}F son particularmente adecuados para aplicaciones de diagnóstico por imágenes, tales como PET. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosis y, por ende, puede ser preferible en algunos casos. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales tales como los métodos ilustrativos o las preparaciones descritas en los Ejemplos y Preparaciones a continuación a través de variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

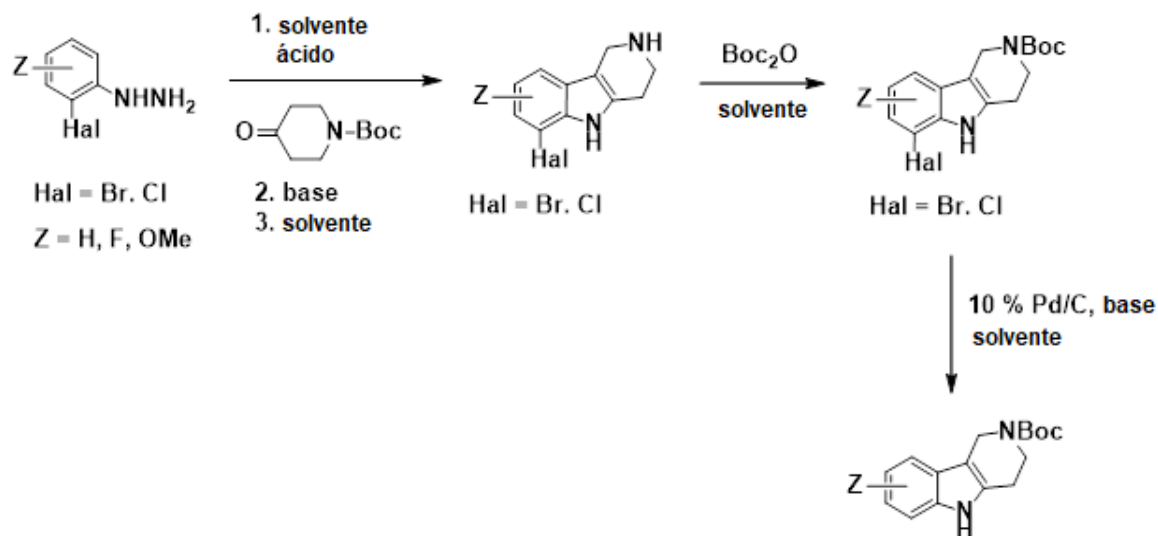
Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante uno de los métodos generales mostrados en los siguientes esquemas. Estos métodos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos.

Esquemas de síntesis general para la preparación de bloques de construcción de esta invención:



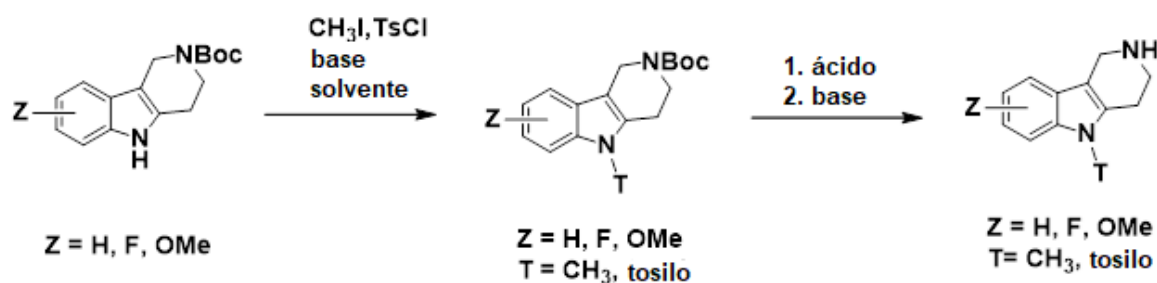
El calentamiento de derivados de fenilhidrazina disponibles comercialmente ($Z = \text{H, F, Cl, Me o OMe}$; $R^a = \text{H, CH}_3$) con terc-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato disponible comercialmente en un disolvente adecuado en condiciones ácidas (síntesis de indol de Fischere) proporcionó los bloques de construcción tricíclicos 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol después de la purificación. En el caso en el que se usaron derivados de fenilhidrazina 2-sustituida o 3-sustituida, los regioisómeros se separaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Los bloques de construcción tricíclicos que llevan un resto NH- en el anillo de indol se tratan adicionalmente con Boc_2O para proteger selectivamente el resto de amina secundaria alifática y se obtuvieron después de la purificación.

Esquema 2



Para evitar la formación de regioisómeros empleando derivados de fenilhidrazina 2-sustituida o 3-sustituida, se usaron los derivados de fenilhidrazina correspondientes que tienen un átomo de halógeno adicional (Br, Cl) adyacente al resto de hidrazina. Por lo tanto, la síntesis de indol de Fischer con 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo disponible comercialmente en un disolvente adecuado en condiciones ácidas proporcionó un solo producto con un átomo de halógeno adicional después de la purificación. La amina secundaria alifática estaba protegida con Boc y los productos se obtuvieron después de la purificación. El átomo de halógeno adicional se eliminó luego por hidrogenación con un catalizador de paladio usando una base adecuada en un disolvente apropiado para proporcionar los bloques de construcción de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol tríclicos deseados después de la purificación.

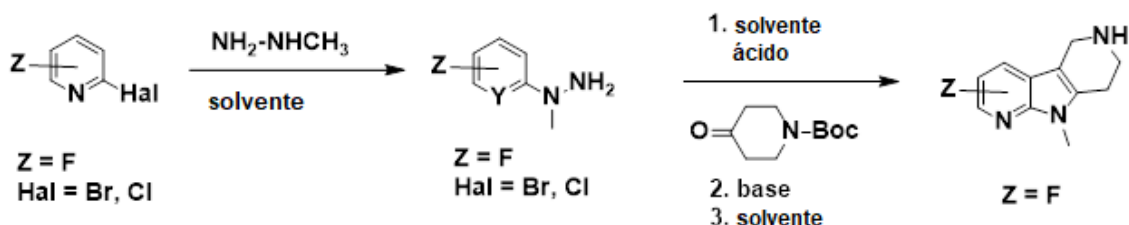
Esquema 3



El resto NH del resto de indol se trató luego con yoduro de metilo o cloruro de tosililo en un disolvente apropiado mediante una base adecuada para obtener los

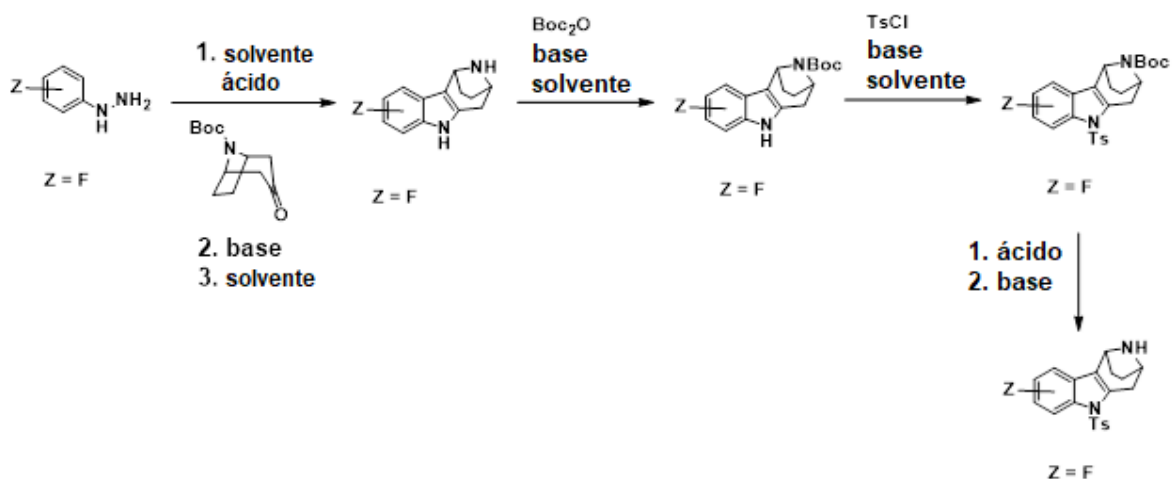
derivados de N-metilo o N-tosilo después de la purificación. El grupo protector Boc se escindió mediante tratamiento ácido en un disolvente apropiado para proporcionar el bloque de construcción tricíclico de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol deseado después de la purificación. En caso de que no hubiera tratamiento con base, se obtuvieron las sales correspondientes.

Esquema 4



Los derivados de fluoropiridina comercialmente disponibles con el átomo F en posición 3, 4 o 5 y un átomo de halógeno adicional (Br, Cl) en posición 2 se trataron con metilhidrazina en un disolvente apropiado para proporcionar la N-metilhidrazina correspondiente derivados después de la purificación. La síntesis de indol de Fischer con 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible comercialmente en un disolvente adecuado en condiciones ácidas proporcionó el 9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*:4,5-*c'*]dipiridina tricíclico deseado después de la purificación.

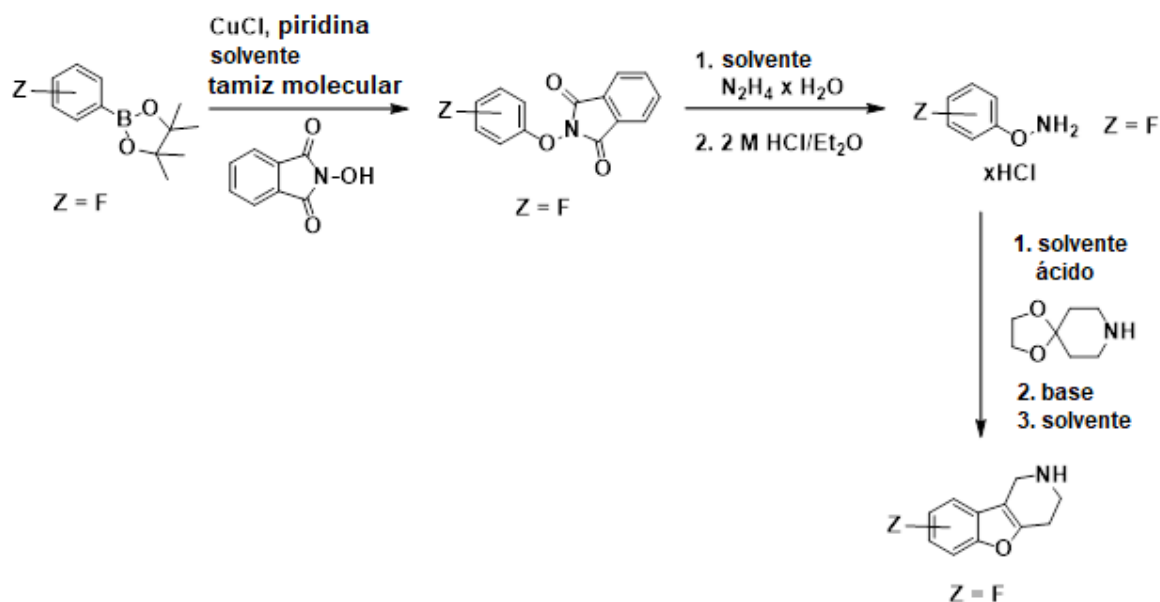
Esquema 5



El calentamiento de los derivados de fenilhidrazina disponibles en el comercio ($\text{Z} = \text{F}$) con *terc*-butil 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato disponible comercialmente en un disolvente adecuado en condiciones ácidas (síntesis de indol de

Fischer) proporcionó los derivados 5,6,7,8,9,10-hexahidro-7,10-epiminociclohepta[b]indol tricíclicos después de la purificación. En el caso de derivados de fenilhidrazina 2-sustituida o 3-sustituida, los regioisómeros se tienen que separar mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). El resto de amina secundaria alifática se protegió luego con Boc y los productos se obtuvieron después de la purificación. El resto NH del resto de indol se trató luego con cloruro de tosilo en un disolvente apropiado mediante una base adecuada para obtener los derivados de N-tosilo después de la purificación. El grupo protector Boc se escindió mediante tratamiento ácido en un disolvente apropiado para proporcionar los bloques de construcción tricíclicos de 5,6,7,8,9,10-hexahidro-7,10-epiminociclohepta[b]indol deseados después de la purificación. En caso de que no hubiera tratamiento con base, se obtuvieron las sales correspondientes.

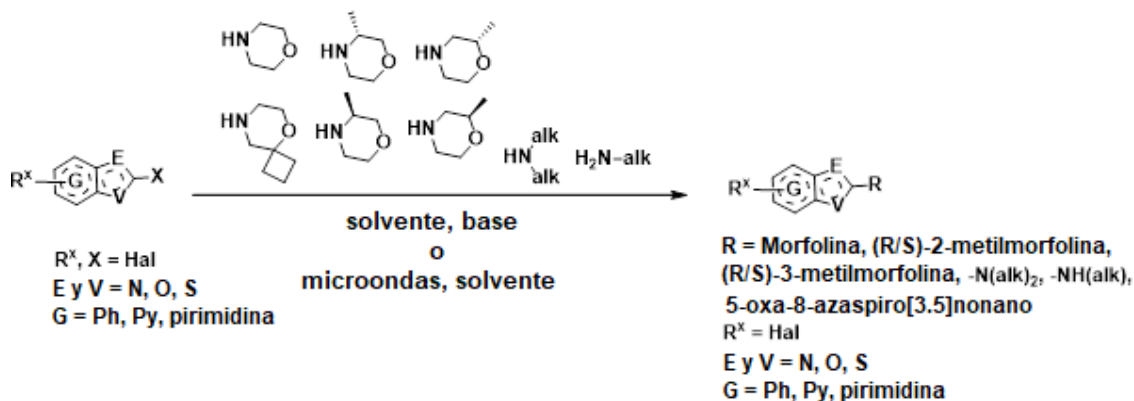
Esquema 6



Los derivados de éster fenilborónico disponibles comercialmente (Z = F) se trataron con N-hidroxiftalimida y cloruro de cobre (I) y piridina en un disolvente apropiado para proporcionar los derivados de hidroxilamina correspondientes que contienen un grupo protector de ftalimida después de la purificación. El grupo protector de ftalimida se escindió con hidrato de hidrazina y se obtuvieron los correspondientes derivados de hidroxilamina como sales. El calentamiento de los derivados de hidroxilamina con decano 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5] disponible comercialmente en un disolvente adecuado en condiciones ácidas (síntesis de indol de Fischer) proporcionó

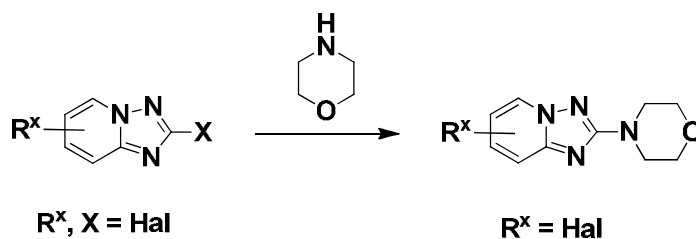
los derivados de 1,2,3,4-tetrahidrobenzofuro[3,2-c] tricíclicos después de la purificación.

Esquema 7

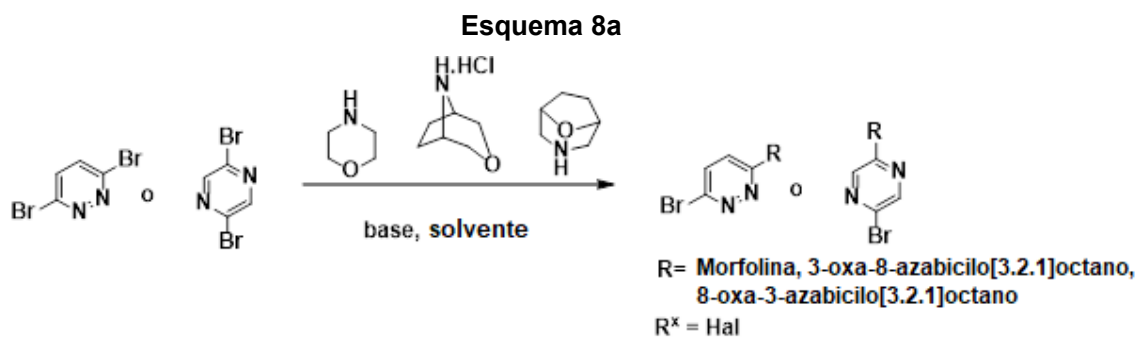


Los derivados de benzo[d]tiazol (G = Ph) o benzo[d]oxazol (G = Ph) disponibles comercialmente que contienen dos átomos de halógeno (Br o Cl) se trataron con aminas primarias o secundarias en un disolvente apropiado y con una base adicional. El grupo X saliente se reemplazó mediante sustitución nucleofílica por las aminas primarias o secundarias para obtener los correspondientes derivados de benzo[d]tiazol o benzo[d]oxazol sustituidos por amino después de la purificación. En el caso de aminas menos reactivas, los derivados de benzo[d]tiazol o benzo[d]oxazol deseados se obtuvieron al realizar la reacción de sustitución nucleofílica en condiciones de microondas. Los derivados correspondientes de tiazolo[5,4-*b*]piridina (G = Py) y tiazolo[4,5-*b*]piridina (G = Py) que contienen dos átomos de halógeno (Br, Cl) se trataron con morfolina en un disolvente apropiado y con una base adicional para proporcionar los correspondientes derivados de (morfolino-tiazolo[5,4-*b*]piridina (G = Py) y morfolino-tiazolo[4,5-*b*]piridina (G = Py)) después de la purificación. Los derivados de tiazolo [5,4-*d*]pirimidina (G = pirimidina) correspondientes que contienen dos átomos de halógeno (Br, Cl) se trataron con morfolina en un disolvente apropiado y con una base adicional para proporcionar los correspondientes derivados de morfolino-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (G = pirimidina) después de la purificación.

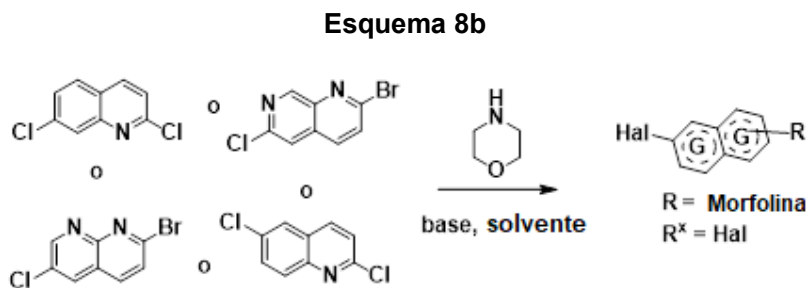
Esquema 8



Los derivados de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina disponibles comercialmente que contienen dos átomos de halógeno (Br, Cl) se trataron con morfolina en condiciones de microondas para proporcionar los productos de desplazamiento nucleófilos después de la purificación.



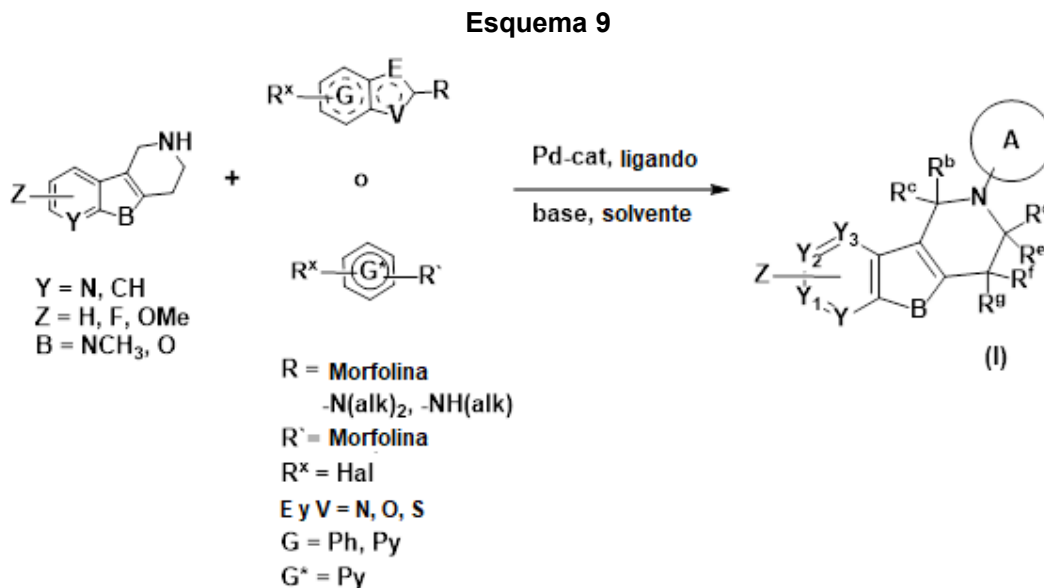
Los derivados de 3,6-dibromopiridazina y 2,5-dibromopiridazina disponibles comercialmente que contienen dos átomos de bromo se trataron con morfolina, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano u 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano en condiciones de microondas para proporcionar los productos de desplazamiento nucleófilos después de la purificación.



Los derivados de 2,7-dicloroquinolina, 2-bromo-6-cloro-1,7-naftiridina, 2-bromo-6-cloro-1,8-naftiridina y 2,6-dicloroquinolina disponibles comercialmente que contienen dos átomos de halógeno (Br, Cl) se trataron con morfolina en condiciones de

microondas para proporcionar los productos de desplazamiento nucleófilos después de la purificación.

Esquema sintético general para la preparación de compuestos de esta invención:

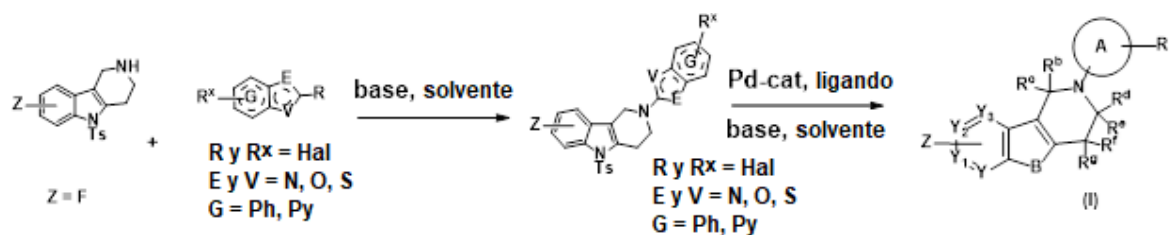


Los bloques de construcción tricíclicos con $B = NCH_3$ o $B = O$ se acoplaron con derivados de benzo[d]tiazol o benzo[d]oxazol sustituidos por amino, o derivados de piridina sustituidos mediante química de paladio con un catalizador de paladio adecuado (cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)-metil-t-butil éter aducto; Pd(RuPhos) G1), ligando (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo; RuPhos) y base (bis(trimetilsilil)amida de litio; LiHMDS) en un disolvente adecuado (tetrahidrofurano; THF) para proporcionar los compuestos deseados de Fórmula (I) después de la purificación.

Esquema 10

derivados de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina sustituidos por amino, o piridina sustituida con amino (L = Py), pirazina (L = pirazina), piridazina (L = piridazina), derivados de pirimidina (L = pirimidina), o isoquinolina sustituida con amino, naftiridina, derivados de quinazolina mediante química de paladio con un catalizador de paladio adecuado (tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), ligando (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil; RuPhos); y una base más débil (carbonato de cesio; Cs_2CO_3) en un disolvente adecuado (1,4-dioxano) para proporcionar los compuestos protegidos con N-tosilo después de la purificación. Luego se elimina el grupo protector de tosilo mediante una base adecuada (carbonato de cesio; Cs_2CO_3) en un disolvente adecuado (2-metil THF, metanol) a temperatura elevada (reflujo) para proporcionar los compuestos deseados de Fórmula (I) después de la purificación.

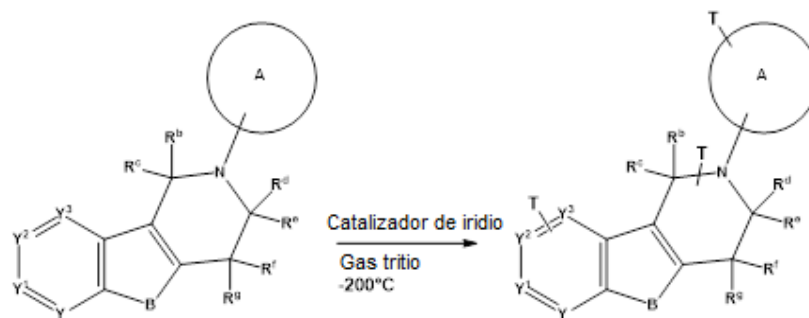
Esquema 11



Los bloques de construcción tricíclicos que contienen un grupo N-tosilo en el resto indol se acoplaron con benzo[d]tiazol di-halogenado y benzo[d]oxazol di-halogenado con una base adecuada (carbonato de potasio; K_2CO_3) en un disolvente adecuado (DMF) para proporcionar los productos de desplazamiento nucleófilos. El producto se acopló luego mediante química de paladio con un catalizador de paladio adecuado (tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), ligando (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo; RuPhos) y base (*tert*-butoxido de sodio; NaOtBu) en un disolvente adecuado (1,4-dioxano) para proporcionar los compuestos deseados de Fórmula (I) después de la purificación.

Esquema sintético general para la preparación de compuestos marcados con tritio de esta invención:

Esquema 12



El catalizador se añadió a un recipiente de reacción de tritio, seguido de una solución de un compuesto de la presente invención en diclorometano. El recipiente se unió a la línea de tritio y se presurizó al gas de tritio a $-200\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente, se enfrió a $-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se eliminó el exceso de gas. El matraz de reacción se enjuagó con metanol y la fase orgánica combinada se evaporó al vacío. El material bruto se purificó por HPLC, la fase móvil se evaporó al vacío y el producto se redisolvió en etanol absoluto. La actividad específica se determinó por espectrometría de masas.

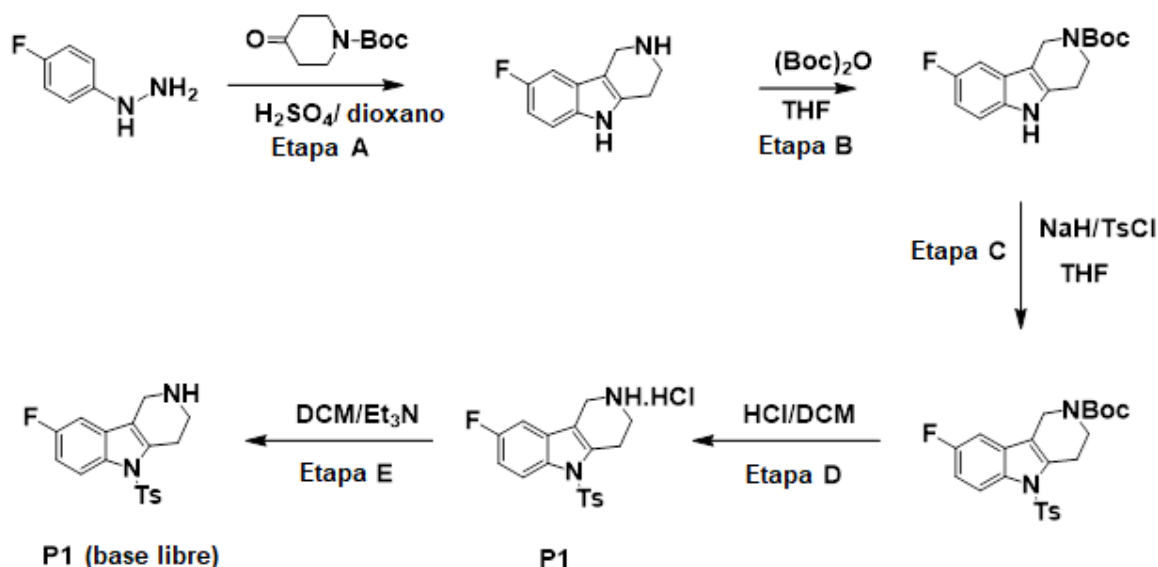
La desagregación de Tau K18 y Tau de longitud completa (fl) puede medirse mediante cualquier ensayo adecuado conocido en la técnica. Se describe un ensayo *in vitro* estándar para medir la capacidad de desagregación.

Ejemplos

Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Los espectros de ^1H NMR se registraron en espectrómetros Bruker AV de 300 y 400 MHz en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón y las constantes de acoplamiento (valores J) en hertz. Las multiplicidades de centrifugaciones se indican mediante los siguientes símbolos: s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete), bs (singulete amplio). Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Agilent 1290 Infinity II con una Chemstation 6130 y un espectrómetro Agilent 1200 Infinity II con una Chemstation 6130. Los datos de GC-MS se recolectaron mediante un cromatógrafo de gases Agilent 7890B y un espectrómetro de masas 5977B. Los espectros infrarrojos se obtuvieron en un espectrómetro PerkinElmer. La cromatografía se realizó con gel de sílice (Fluka: ge10I de sílice 60, 0,063-0,2 mm) y disolventes adecuados como se indica en los ejemplos específicos. La purificación flash se llevó a cabo con un Biotage Isolera con cartuchos HP-Sil o KP-NH SNAP (Biotage) y el gradiente de disolvente se indicó en ejemplos específicos. La

cromatografía de capa delgada (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice con detección de UV.

Ejemplo de preparación 1



Etapa A

A una solución de 4-fluorofenil hidrazina (1 g, 7,9 mmol) y *tert*-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (1,2 g, 8,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregó H_2SO_4 concentrado (1 ml), a temperatura de baño de hielo. Luego, la mezcla de reacción se calentó a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró el precipitado. El sólido se disolvió en agua, se basificó con una solución de NaOH y se extrajo con DCM (diclorometano). La fase orgánica se separó y se secó en Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (950 mg, 59 %).

MS: 191 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,91 (s, 1H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,09-7,09 (m, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,11 (t, J = 5,56 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 4,96 Hz, 2H).

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,95 g, 4,77 mmol) en THF (tetrahidrofurano) se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O) (1,5 g) y la mezcla se agitó durante la noche. Después de completar la reacción como se

evidenció por TLC, el disolvente se eliminó y la mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que emplea un gradiente de EtOAc/heptano (10/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título como un líquido gomoso amarillo claro (1,1 g, 78 %).

MS: 291 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,00 (s, 1H), 7,26 (q, *J* = 4,52 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,12 Hz, 1H), 6,83-6,83 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,64 Hz, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

Etapas C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,41 g, 1,41 mmol) en THF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (0,15 g, 6,25 mmol), y luego se agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (0,29 ml, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó en Na₂SO₄. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de EtOAc/heptano (20/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 72 %).

MS: 445 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,03-8,04 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,15-7,16 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,64 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Etapas D

A una solución del compuesto del título de la Etapa C anterior (0,42 g, 0,915 mmol) en diclorometano se le agregó HCl 2N (5 ml) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se lavó con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,2 g, 58 %).

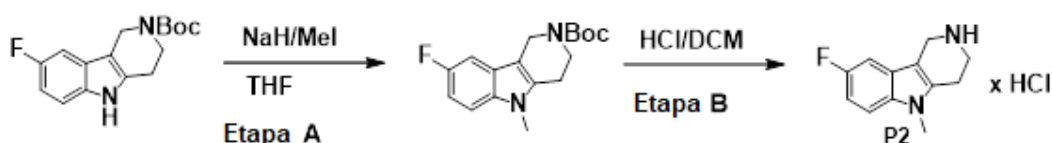
MS: 345 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,61 (s, 1H), 8,01-8,02 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 7,45-7,45 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 7,20-7,21 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,35 (d, *J* = 3,60 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).

Etapas E

A una solución del compuesto del título de la Etapa D anterior (5,0 g, 13 mmol) en diclorometano (50 ml), se le agregó trietilamina (5 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 X 30 ml) y una solución saturada de NaCl (30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como base libre (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo de preparación 2



Etapa A

A una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 1 Etapa B (0,41 g, 1,41 mmol) en THF (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,067 g, 2,82 mmol), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se añadió yoduro de metilo (0,24 g, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (15 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó en Na₂SO₄. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de EtOAc/hexano (20/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 70 %).

MS: 304 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,38-7,39 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 2,40, 10,00 Hz, 1H), 6,90-6,91 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,71 (t, *J* = 6,00 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 5,20 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

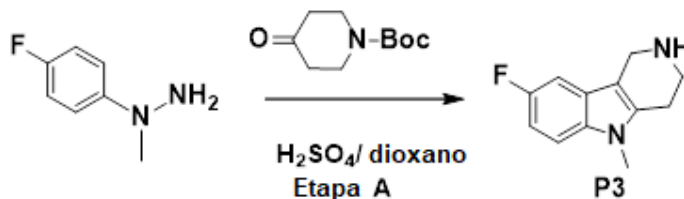
Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,3 mg, 0,986 mmol) en diclorometano se le agregó HCl 2N (5 ml) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se lavó con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,12 g, 60 %).

MS: 205,08 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9,45 (br, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 2,50 (s, 9H).

Ejemplo de preparación 3

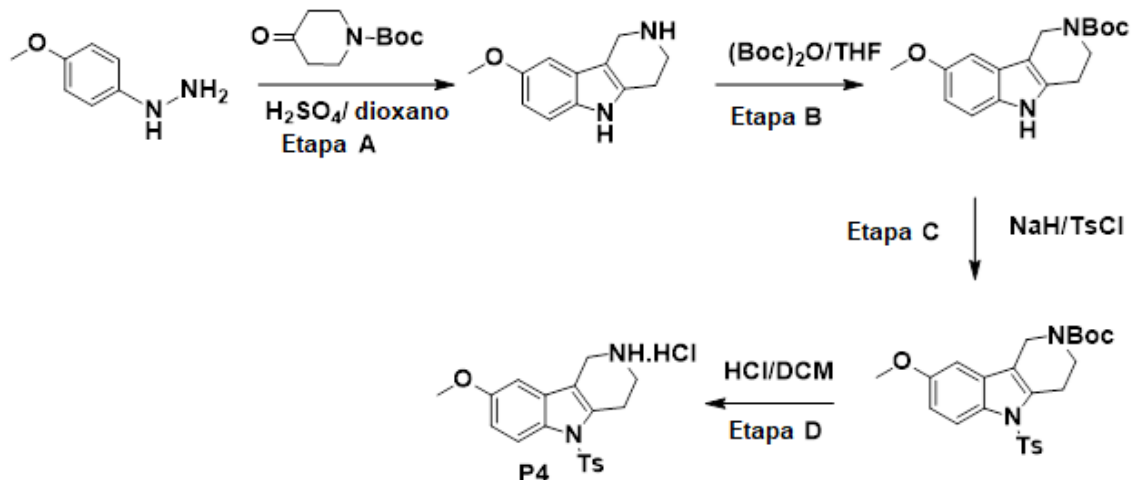


Etapa A

A una solución de 1-(4-fluorofenil)-1-metilhidrazina (2 g, 14,0 mmol) y *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (2,84 g, 14,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregó H_2SO_4 concentrado (1 ml), a temperatura de baño de hielo. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró el precipitado. El filtrado fue descartado. El sólido se disolvió en agua (10 ml), el pH se ajustó a 14 con solución de NaOH y la mezcla se extrajo con diclorometano (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó en Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como base libre (1,3 g, 46 %).

MS: 205,08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de preparación 4



Etapa A

A una solución de (4-metoxifenil)hidrazina (1 g, 5,6 mmol) y *terc*-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (1,13 g, 5,6 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregó H₂SO₄ concentrado (1 ml), a temperatura de baño de hielo. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró el precipitado. El sólido se disolvió en agua, se basificó con solución de NaOH y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó y se secó en Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó para obtener el compuesto del título como un líquido gomoso amarillo (0,60 g, 53 %). El producto bruto como tal se tomó para el siguiente paso.

MS: 203 (M+H)⁺.

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,60 g, 2,9 mmol) en THF se agregó dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,65 g, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que emplea un gradiente de EtOAc/hexano (80/20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,55 g, 62 %).

MS: 303 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,71 (bs, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,65-6,66 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (t, *J* = 5,60 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 5,60 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,55 g, 1,8 mmol) en THF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (0,087 g, 3,6 mmol), y luego se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,342 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. Luego de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó en Na₂SO₄. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que emplea un gradiente de EtOAc/hexano (20/80) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,45 g, 45 %).

MS: 457 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,92 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,91-6,92 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (t, *J* = 5,60 Hz, 2H), 3,05 (bs, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

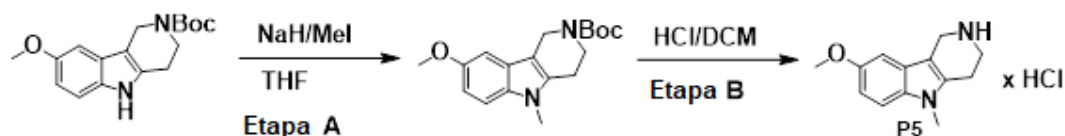
Etapa D

A una solución del compuesto del título de la Etapa C anterior (0,450 g, 0,986 mmol) en diclorometano le se agregó HCl 2N (5 ml) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se lavó con dietiléter para proporcionar el compuesto como un sólido blancuzco (0,23 g, 65 %).

MS: 357 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,67 (bs, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 6,93-6,94 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48-3,49 (m, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 5



Etapa A

A una solución del compuesto del título de la Etapa B del Ejemplo de preparación 4 (0,55 g, 1,8 mmol) en THF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (0,087 g, 3,6 mmol) a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se añadió yoduro de metilo (0,255 g, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. Luego de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que emplea un gradiente de EtOAc/hexano (80/20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (0,40 g, 45 %).

MS: 317 (M+H)⁺.

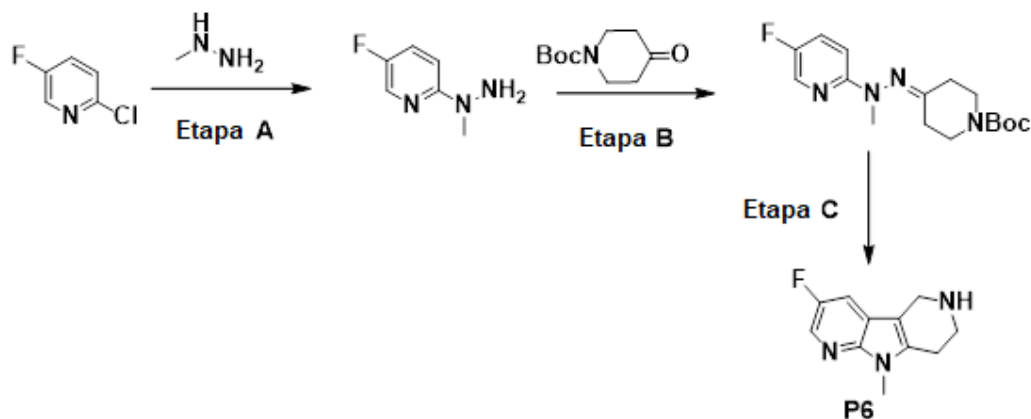
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,29 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,72-6,73 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,72 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,78-2,79 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,4 g, 1,26 mmol) en diclorometano se le agregó HCl 2N (5 ml) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se lavó con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,2 g, 73 %).

MS: 217 (M+H) $^+$.

Ejemplo de preparación 6



Etapa A

Una mezcla de 2-cloro-5-fluoropiridina (10 g, 76,34 mmol) y *N*-*m* etilhidrazina (6 ml) se irradió a 180 °C durante 1 h en un horno microondas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La fase orgánica se separó y se secó en Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (10 g, bruto). El producto bruto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 143 (M+H) $^+$.

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (10 g, 70,84 mmol) en metanol (100 ml) se añadió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,9 g, 85 mmol) y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó, la mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de metanol/DCM (1/99) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de goma marrón (5 g, 22 %).

MS: 323 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,82-7,84 (m, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 6,72-6,73 (m, 1H), 4,51 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 2H), 2,76-2,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

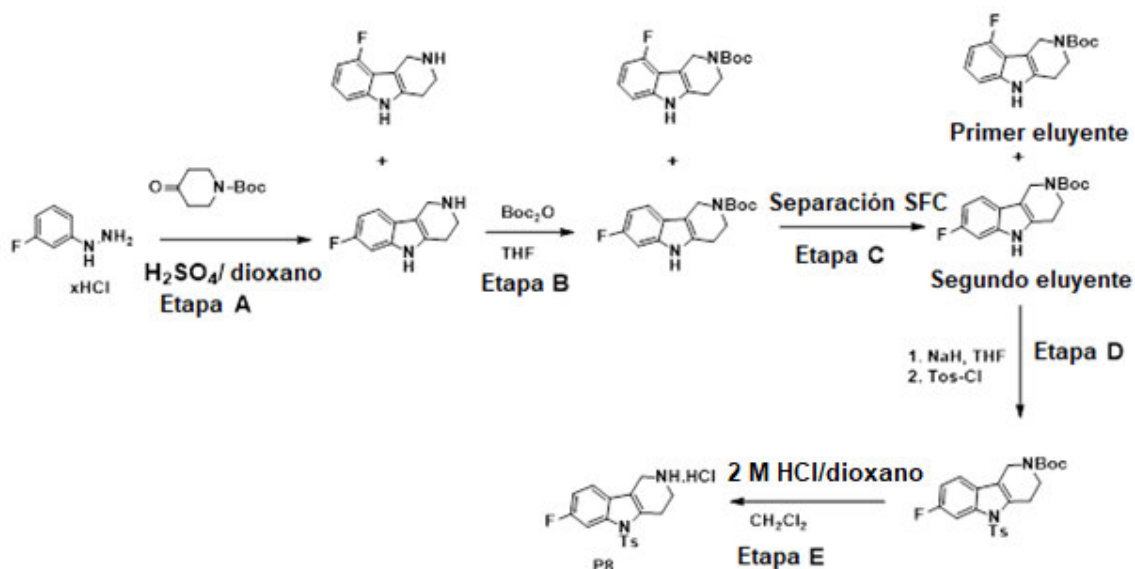
Etapa C

Una mezcla del compuesto del título de la Etapa B anterior (5 g, 15,50 mmol) y dietilenglicol (5 ml) se irradió a 180 °C durante 1 hora en un horno microondas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La fase orgánica se separó y se secó en Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente, la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini C18 (150*4,6)mm, 3.0 μ m. Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM en agua Milli-Q. Fase móvil B: Acetonitrilo. Velocidad de flujo: 1,0 ml/min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0,9 g, 29 %).

MS: 206 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,87-7,89 (m, 1H), 7,46-7,47 (m, 1H), 4,53 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 2H), 2,76-2,78 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 7



Etapa A

A una solución de (3-fluorofenil)hidrazina (1 g, 6,1 mmol) y *tert*-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (1,2 g, 6,1 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregó H_2SO_4 concentrado (1 ml), a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se entibió hasta 25 °C y se calentó hasta 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró el precipitado. El sólido se disolvió en agua, se basificó con una solución de NaOH y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó y se secó en Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó para proporcionar la mezcla de regioisómeros como un sólido amarillo claro (0,65 g, 56 %).

MS: 191,1 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,87 (bs, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 3,83 (bs, 2H), 2,99-3,02 (m, 2H), 2,65-2,66 (m, 2H).

Etapa B

A una solución de la mezcla de regioisómeros (0,65 g, 3,15 mmol) en THF se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,757 g, 3,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), el disolvente se concentró a presión reducida para producir el producto bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla de 60-120) mediante hexano: EtOAc (70:30) para proporcionar la mezcla de los regioisómeros *tert*-butil 7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato y *tert*-butil 9-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-

b]indol-2-carboxilato como un sólido amarillo (0,750 g, 61 %) en una proporción de ~ 70:30, respectivamente.

MS: 291,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,01 (bs, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 4,51 (bs, 2H), 3,68-3,71 (m, 2H), 2,74-2,76 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapas C

La mezcla de regioisómeros (0,750 mg, 70:30) se separó mediante una columna quiral SFC (Chiracel OJ-H; Columna: X-bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 μm, fase móvil A: 0,1 % de TFA en agua, fase móvil B: acetonitrilo TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título de segunda elución *terc*-butil 7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-pirrido [4,3-*b*]indol-2-carboxilato como un sólido amarillo claro con un 100 % de pureza quiral (0,4 mg, 53 %). El compuesto del título de primera elución *terc*-butil 9-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato se aisló como un sólido amarillo claro con un 100 % de pureza quiral (0,25 g, 33 %).

Compuesto del título de segunda elución:

MS: 291,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,01 (bs, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 4,51 (bs, 2H), 3,68-3,71 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

RT = 2,08 min.

Compuesto del título de primera elución:

MS: 291,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,22 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 6,69-6,71 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,69-3,70 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

RT = 1,74 min.

Etapas D

A una solución del segundo compuesto del título de elución de la Etapa C anterior (0,4 g, 1,37 mmol) en THF (5 ml) se le agregó hidruro de sodio (0,099 mg, 4,137 mmol), seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,288 g, 1,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó en Na₂SO₄. El producto bruto se purificó en una

columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de EtOAc/heptano (20/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 49 %).

MS: 445 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ = 7,92-7,94 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 4H), 7,00-7,04 (m, 1H), 4,50 (bs, 2H), 3,76 (bs, 2H), 3,12 (bs, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

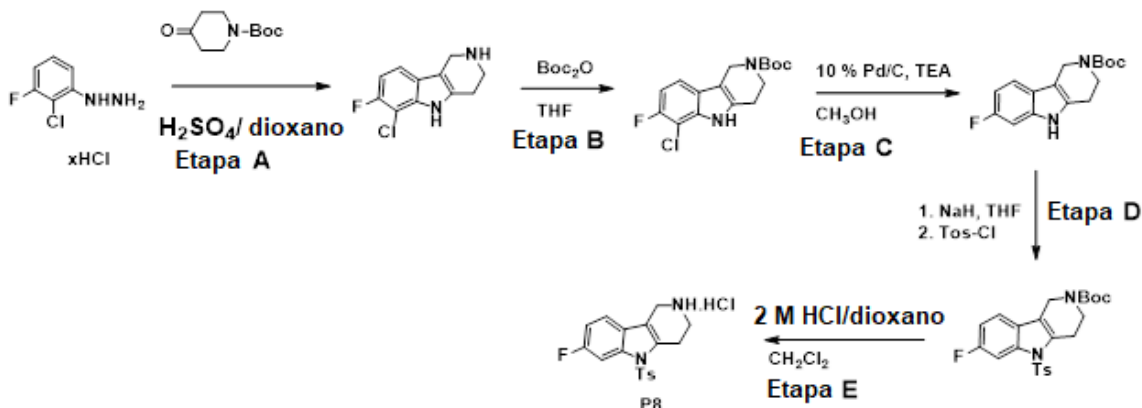
Etapas E

A una solución del compuesto del título de la Etapa D anterior (0,3 g, 0,676 mmol) en diclorometano se agregó HCl 2N (5 ml) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se lavó con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,2 g, 78 %).

MS: 345 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,50 (bs, 2H), 7,80-7,87 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,16 Hz, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 4,27 (bs, 2H), 3,56 (bs, 2H), 3,47 (bs, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 8



Etapas A

A una solución de (2-cloro3-fluorofenil)hidrazina (10 g, 62,5 mmol) y *tert*-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (12 g, 62,5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le agregó H₂SO₄ concentrado (10 ml), a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se entibió hasta 25 °C y se calentó hasta 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta

temperatura ambiente y se filtró el precipitado. El sólido se disolvió en agua, se basificó con una solución de NaOH y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó y se secó en Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (10 g, 72 %).

MS: 225 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,23 (bs, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,98-3,00 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 4,72 Hz, 2H).

Etapas B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (10 g, 44,5 mmol) en THF (100 ml) se le agregó dicarbonato de di-terc-butilo (10,5 g, 46,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), el disolvente se concentró a presión reducida para producir el producto bruto. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla de 60-120) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (12 g, 85 %).

MS: 325,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,43 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,68-3,69 (m, 2H), 2,76-2,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Etapas C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (5 g, 15,3 mmol) en metanol seco (50 ml) se le agregó trietilamina (6,74 ml, 46,18 mmol) y 10 % de Pd/C (0,2 mg, 20 % en peso). La hidrogenación se realizó bajo una presión de 10 bares durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4 g, 90 %).

MS: 291,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,01 (bs, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 4,51 (bs, 2H), 3,68-3,71 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapas D

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (4 g, 13,7 mmol) en THF (40 ml) se le agregó hidruro de sodio (9,9 g, 41,23 mmol), y luego se agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (2,88 g, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua, salmuera

y se secó en Na₂SO₄. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de EtOAc/heptano (20/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título (5 g, 82 %).

MS: 445 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ = 7,92-7,94 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 4H), 7,00-7,04 (m, 1H), 4,50 (bs, 2H), 3,76 (bs, 2H), 3,12 (bs, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

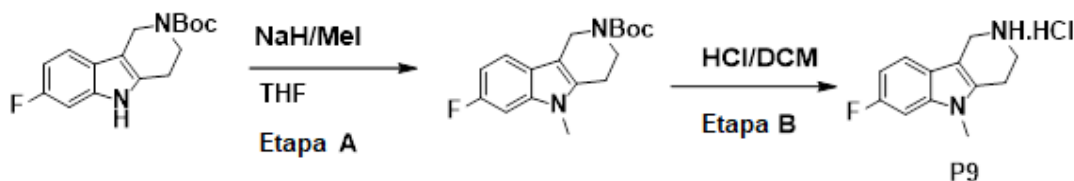
Etapas E

A una solución del compuesto del título de la Etapa D anterior (3 g, 6,76 mmol) en diclorometano (30 ml) se agregó HCl 2N (15 ml) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se lavó con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (2 g, 78 %).

MS: 345 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,50 (bs, 2H), 7,80-7,87 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,16 Hz, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 4,27 (bs, 2H), 3,56 (bs, 2H), 3,47 (bs, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 9



Etapas A

A una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 8 de la Etapa C (0,4 mg, 1,37 mmol) en THF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (0,099 g, 4,137 mmol), seguido de yoduro de metilo (0,102 g, 1,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó en Na₂SO₄. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de EtOAc/heptano (20/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 73 %).

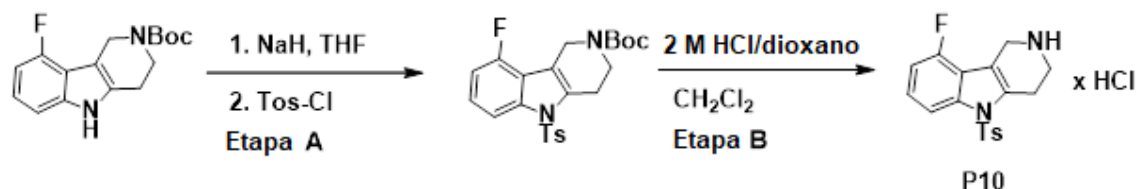
MS: 305,37 (M+H)⁺.

Etapas B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,3 g, 0,986 mmol) en diclorometano se le agregó HCl 2N (5 ml) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se lavó con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,18 g, 75 %).

MS: 205 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 10



Etapas A

A una solución del primer compuesto del título de elución del Ejemplo de preparación 7 de la Etapa C (0,2 mg, 0,67 mmol) en THF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (0,048 g, 2,137 mmol), seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,144 g, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó en Na₂SO₄. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de EtOAc/heptano (20/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título (0,155 g, 50 %).

MS: 445 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,80-7,82 (m, 3H), 7,31-7,32 (m, 3H), 7,07-7,09 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,68-3,69 (m, 2H), 3,09 (bs, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Etapas B

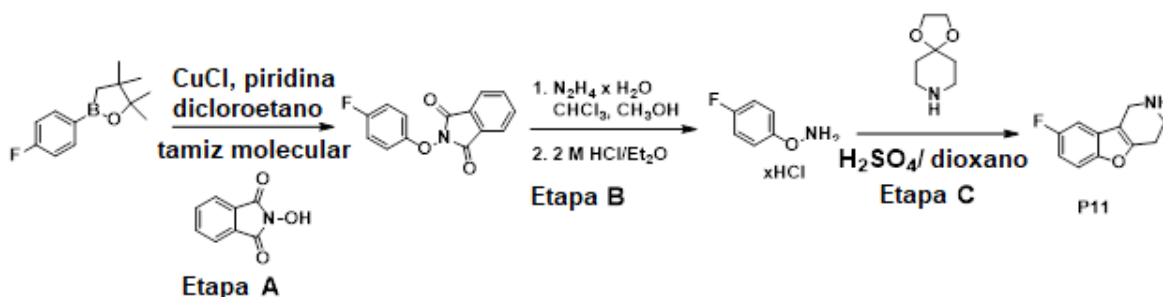
A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,15 g, 0,337 mmol) en diclorometano se le agregó HCl 2N (5 ml) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción

se evaporó para eliminar el disolvente y se lavó con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,1 g, 71 %).

MS: 345 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,49 (bs, 2H), 7,85-7,87 (m, 3H), 7,35-7,36 (m, 3H), 7,12-7,14 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,48 (bs, 2H), 3,17 (bs, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 11



Etapa A

A una solución de 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5 g, 22,51 mmol) en dicloroetano (250 ml) se añadió N-hidroxifthalimida (7,34 g, 45,03 mmol), cloruro de cobre (I) (2,22 g, 22,51 mmol), piridina (2,75 ml, 33,75 mmol), tamices moleculares (5 g) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se concentró y el producto bruto se purificó en un gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One y el empleo de un gradiente de hexano/EtOAc (90/10 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,4 g, 24 %).

MS: 258,22 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,92-7,93 (m, 4H), 7,33-7,34 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 2H).

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (1,4 g, 5,44 mmol) en cloroformo:metanol (9:1, 100 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,81 g, 16,32 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con diclorometano. La capa de diclorometano se concentró y el producto bruto

se añadió a éter (5 ml) y HCl 2N en éter (2 ml) a 0 °C, luego la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró, se secó al vacío para obtener un sólido blancuzco (0,44 g, 50 %).

MS: 128,12 (M+H)⁺.

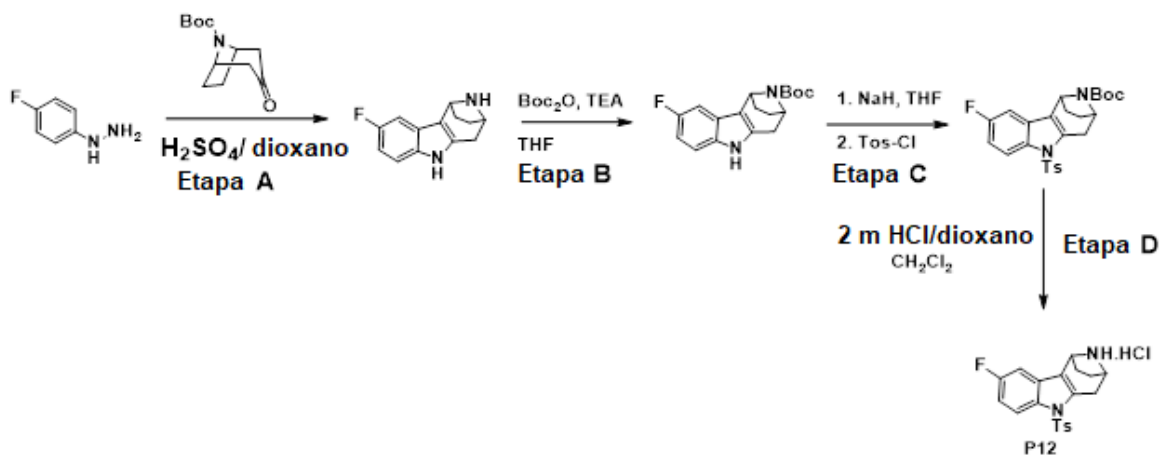
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,03-8,04 (m, 2H), 7,76-7,76 (m, 2H).

Etapa C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,44 g, 2,7 mmol) y 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decano (0,44 g, 3,07 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó H₂SO₄ concentrado (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se entibió hasta 25 °C y luego se siguió calentando a 150 °C durante 1 h en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y el precipitado se filtró. El sólido se disolvió en agua, se basificó con una solución de NaOH y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó y se secó en Na₂SO₄ y el disolvente se concentró, el producto bruto se tomó como tal para la siguiente etapa (0,270 g, 52 %).

MS: 192,21 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 12



Etapa A

A una solución de clorhidrato de 4-(fluorofenil) hidrazina (10 g, 0,061 mol) y 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (13,9 g, 0,61mol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le agregó H₂SO₄ concentrado (10 ml) a 0 °C y después la mezcla se calentó a 100 °C durante 12 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por alto vacío

para obtener el material bruto. El material bruto se basificó usando una solución de hidróxido de sodio al 30 % y el sólido se precipitó. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y éter dietílico (100 ml), luego el sólido se secó al vacío en línea durante 16 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (11 g, 83 %).

MS: 216,10 (M+H)⁺.

Etapas B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (11 g, 0,051 mol) en THF (50 ml) se le añadió trietilamina (11 ml, 0,076 mol) y dicarbonato de di-terc-butilo (11,13 g, 0,051 mol) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada la reacción como se evidenció por TLC, el disolvente se eliminó y la mezcla de reacción cruda se purificó mediante una columna de gel de sílice con 40 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (7,4 g, 46 %).

MS: 316,15 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (bs, 1H), 7,23-7,24 (m, 2H), 6,80-6,81 (m, 1H), 5,09-5,11 (m, 1H), 4,46 (bs, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,22-2,26 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 1,59-1,60 (m, 1H), 1,41-1,44 (m, 2H), 1,20-1,27 (m, 9H).

Etapas C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (3 g, 0,009 mol) en THF (30 ml) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral; 0,57 g, 0,014 mol) en porciones a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota cloruro de p-toluenosulfonilo (2,16 g, 0,11 mol) disuelto en THF (20 ml) a 0 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción como se evidencia por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua helada, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (30 ml) y solución de salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener el producto bruto, que se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de

etilo de 15 % al 25 % en éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco (2,9 g, 65 %).

MS: 470,16 (M+H)⁺.

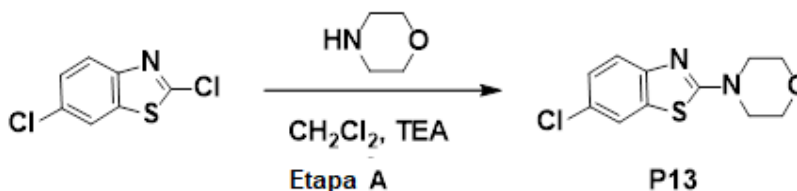
Etapas D

A una solución del compuesto del título de la Etapa C anterior (2,9 g, 0,006 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregó HCl 4N (20 ml) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se lavó con dietiléter (10 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (2,4 g, 98 %).

MS: 370,15 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,07-8,08 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 3H), 7,10-7,11 (m, 1H), 5,13 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 3,64-3,65 (m, 4H), 3,30-3,30 (m, 1H), 2,22-2,24 (m, 7H), 1,92 (bs, 1H).

Ejemplo de preparación 13



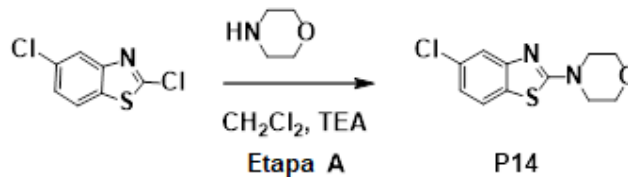
Etapas A

A una solución de 2,6-diclorobenzo[d]tiazol (5 g, 24,5 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se agregó morfolina (3,19 g, 36,6 mmol), y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción fría se agregó trietilamina (3,71 g, 36,7 mmol) por goteo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con H₂O (2 x 20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido blanco que se trituroó con dietiléter para obtener el compuesto del título (5 g, 96 %).

MS: 213,4 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,80 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,53(d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 3,74-3,75 (m, 4H), 3,56-3,57 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 14



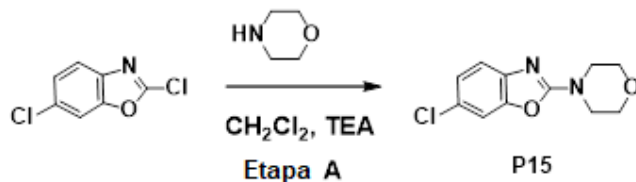
Etapa A

A una solución de 2,5-diclorobenzo[d]tiazol (5 g, 24,5 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se agregó morfolina (3,19 g, 36,6 mmol), y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción fría se agregó trietilamina (3,71 g, 36,7 mmol) por goteo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con H₂O (2 x 20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido blanco que se trituroó con dietiléter para obtener el compuesto del título (4,5 g, 86 %).

MS: 255,4 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,82 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,11-7,11 (m, 1H), 3,72-3,73 (m, 4H), 3,55-3,56 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 15



Etapa A

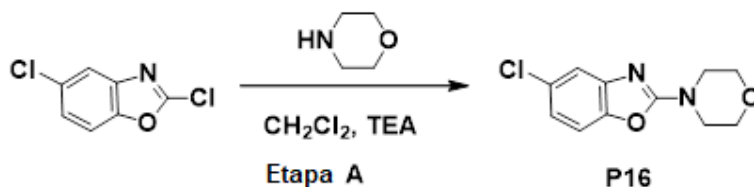
A una solución de 2,6-diclorobenzo[d]oxazol (5 g, 26,8 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se agregó morfolina (3,50 g, 40,3 mmol), y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción fría se agregó trietilamina (4,0 g, 39,6 mmol) por goteo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con H₂O (2 x 20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó

para obtener un sólido blanco que se trituro con dietiléter para obtener el compuesto del título (5 g, 78 %).

MS: 239,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,59 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 11,20 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 2,80, 11,20 Hz, 1H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,57-3,60 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 16



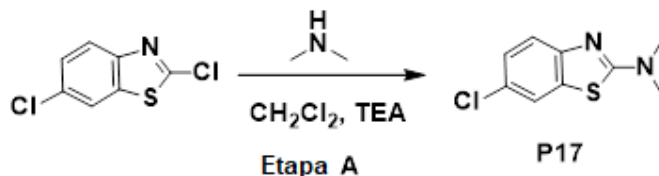
Etapa A

A una solución de 2,5-diclorobenzo[d]oxazol (5 g, 26,8 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se agregó morfolina (3,50 g, 40,3 mmol), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción fría se agregó trietilamina (4,0 g, 39,6 mmol) por goteo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con H₂O (2 x 20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido blanco que se trituro con dietiléter para obtener el compuesto del título (5,2 g, 81 %).

MS: 239,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,44 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 2,00, 8,40 Hz, 1H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,59-3,61 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 17



Etapa A

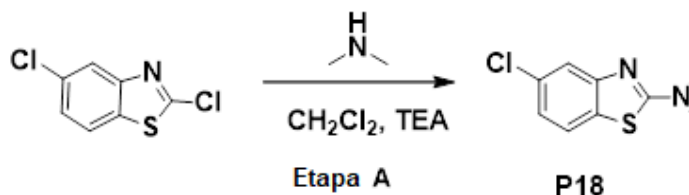
A una solución de 2,6-diclorobenzo[d]tiazol (5 g, 24,5 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se agregó 2M dimetilamina en THF (18,37 g, 36,65 mol), y la mezcla se

enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción fría se agregó trietilamina (6,8 g, 49 mmol) por goteo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con H₂O (2 x 20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido blanco que se trituroó con dietiléter para obtener el compuesto del título (4,8 g, 94 %).

MS: 213,4 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,88 (d, *J* = 2,10 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,70 Hz, 1H), 7,25-7,26 (m, 1H), 3,14 (s, 6H).

Ejemplo de preparación 18



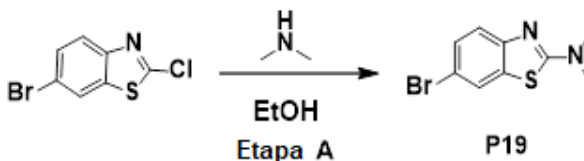
Etapa A

A una solución de 2,5-diclorobenzo[d]tiazol (5 g, 24,5 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se agregó una solución de dimetilamina 2M en THF (18,37 ml, 36,65 mmol), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción fría se agregó trietilamina (6,8 g, 49 mmol) por goteo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con H₂O (2 x 20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido blanco que se trituroó con dietiléter para obtener el compuesto del título (4,5 g, 88 %).

MS: 213,4 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,77 (d, *J* = 11,20 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,05-7,05 (m, 1H), 3,14 (s, 6H).

Ejemplo de preparación 19

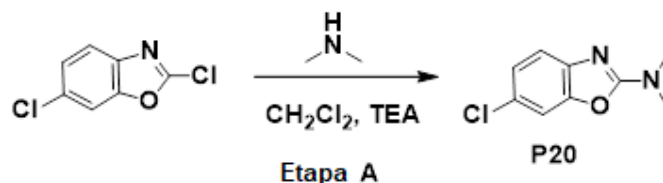


Etapa A

A una solución de 6-bromo-2-clorobenzo[d]tiazol (0,45 g, 1,81 mmol) en etanol (12 ml), se agregó solución de dimetilamina 2M (3 ml) y la mezcla se calentó durante 60 minutos mediante un microondas Biotage a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, el producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y heptano (40/60 => 60/40) para dar el compuesto del título como un sólido (0,441 g, 95 %).

¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 7,70 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 3,20 (s, 6H).

Ejemplo de preparación 20



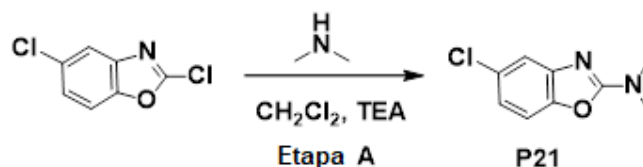
Etapa A

A una solución de 2,6-diclorobenzo[d]oxazol (5 g, 26,6 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se agregó una solución de dimetilamina 2M en THF (26,6 ml, 53,2 mmol), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción fría se agregó trietilamina (5,6 g, 39,9 mmol) por goteo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con H₂O (2 x 20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido blanco que se trituró con dietiléter para obtener el compuesto del título (5 g, 96 %).

MS: 197,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,56 (s, 1H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,16-7,16 (m, 1H), 3,13 (s, 6H).

Ejemplo de preparación 21



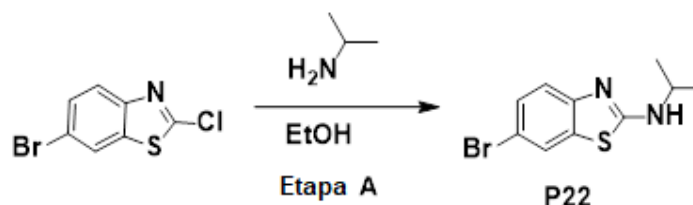
Etapa A

A una solución de 2,5-diclorobenzoxazol (5 g, 26,6 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se agregó una solución de dimetilamina 2M en THF (26,6 ml, 53,2 mmol), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción fría se agregó trietilamina (5,6 g, 39,9 mmol) por goteo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con H₂O (2 x 20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido blanco que se trituró con dietiléter para obtener el compuesto del título (4,9 g, 94 %).

MS: 197,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,40 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 6,99-6,99 (m, 1H), 3,13 (s, 6H).

Ejemplo de preparación 22

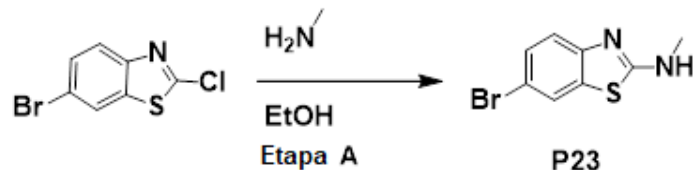


Etapa A

A una solución de 6-bromo-2-clorobenzotiazol (0,8 g, 3,2 mmol) en etanol (12 ml) se añadió solución de isopropilamina (1 ml) y la mezcla se calentó durante 45 minutos usando un horno de microondas Biotage a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, el producto bruto se cristalizó a partir de EtOAc y una mezcla de n-heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,663 g, 75,8 %).

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7,69 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,51 – 5,26 (m, 1H), 3,92 (h, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo de preparación 23

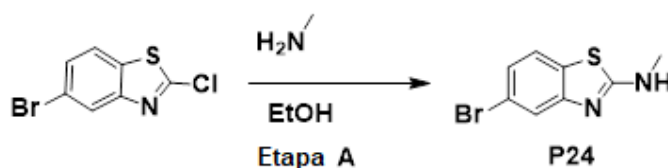


Etapa A

A una solución de 6-bromo-2-clorobenzo[d]tiazol (1 g, 4,0 mmol) en etanol (6 ml) se añadió solución de isopropilamina (1,5 ml) y la mezcla se calentó durante 90 minutos usando un horno de microondas Biotage a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, el producto bruto se disolvió en diclorometano (150 ml) y se lavó con solución de NaOH 1M, agua y salmuera y se secó en Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó en una columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc y heptano (20/80 => 50/50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,35 g, 36 %).

¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 7,72 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,13 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 24

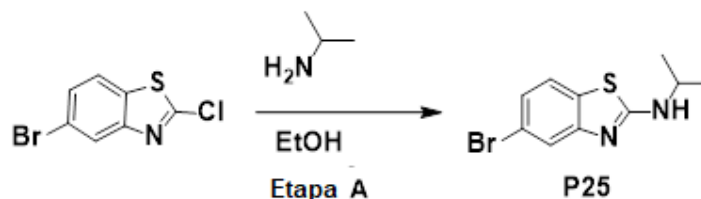


Etapa A

A una solución de 5-bromo-2-clorobenzo[d]tiazol (0,9 g, 3,62 mmol) en etanol (12 ml) se añadió solución de metilamina 4M (1 ml) y la mezcla se calentó durante 90 minutos usando un horno de microondas Biotage a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, el producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc y heptano (20/80 => 50/50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,57 g, 65 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloroformo- d) δ = 7,68 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,13 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 25

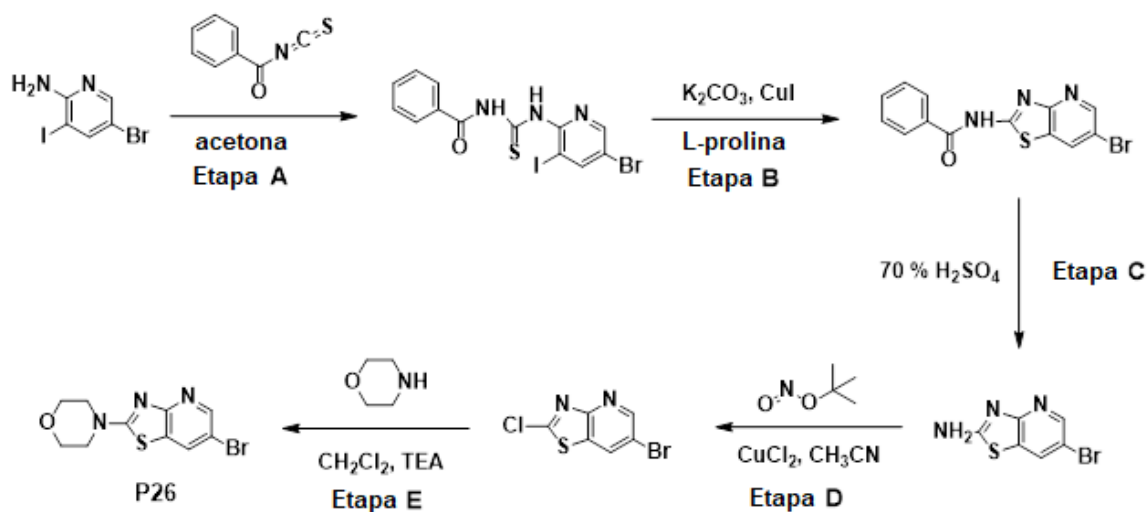


Etapa A

A una solución de 5-bromo-2-clorobenzo[d]tiazol (0,87 g, 3,5 mmol) en etanol (12 ml) se añadió solución de isopropilamina (1,5 ml) y la mezcla se calentó durante 60 minutos usando un horno de microondas Biotage a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, el producto bruto se disolvió en diclorometano (150 ml) y se lavó con solución de NaOH 1M, agua y salmuera y se secó en Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó en una columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc y heptano (20/80 => 50/50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,75 g, 79 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloroformo- d) δ = 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,04 – 3,79 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo de preparación 26



Etapa A

Una solución de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (5 g, 16,72 mmol) y isotiocianato de benzoilo (3,29, 20,07 mmol) en acetona (10 ml) se agitó a 60 °C durante 12 horas, la reacción se monitoreó por TLC. El disolvente se evaporó y el sólido se filtró, se lavó con n-hexano (200 ml) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (4 g, 52 %).

MS: 461,5 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,35 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 8,64-8,65 (m, 2H), 7,99-7,99 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,40 Hz, 2H).

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (4 g, 12,1 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadió carbonato de potasio (2,5 g, 18,15 mmol), L-prolina (0,28 g, 2,43 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,462 g, 2,43 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas, la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se vertió en 1,0 l de agua y 1,0 l de solución acuosa saturada de NH₄Cl. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (2,5 g, bruto).

MS: 334,51 (M+H)⁺.

Etapa C

Una suspensión del compuesto del título de la Etapa B anterior (2 g, 5,98 mmol) en H₂SO₄ al 70 % (6, 3,0 vol) se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vertió lentamente en 100 ml de agua fría (0 °C). Luego, la mezcla de reacción se ajustó a pH básico mediante la adición de NaOH acuoso al 50 %. Luego, el compuesto se extrajo con EtOAc (6 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron, luego la solución se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,3 g, 23 %).

MS: 230,4 (M)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,27-8,31 (m, 2H), 8,11 (s, 2H).

Etapa D

A una suspensión del compuesto del título de la Etapa C anterior (0,3 mg, 1,3 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C, se agregó nitrito de *terc*-butilo (0,2 ml, 1,95 mmol) durante un período de 10 minutos con una jeringa. Luego, se agregó en porciones cloruro de cobre (II) (0,2 g, 1,56 mmol). Después de 30 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a 65 °C, luego se agitó durante 4 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y el producto se diluyó con agua (20 ml) y MeOH/DCM al 5 % (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60-120), se eluyó con metanol/diclorometano al 1 % para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 46 %) como un sólido blancuzco.

MS: 250,9 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,91 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H).

Etapa E

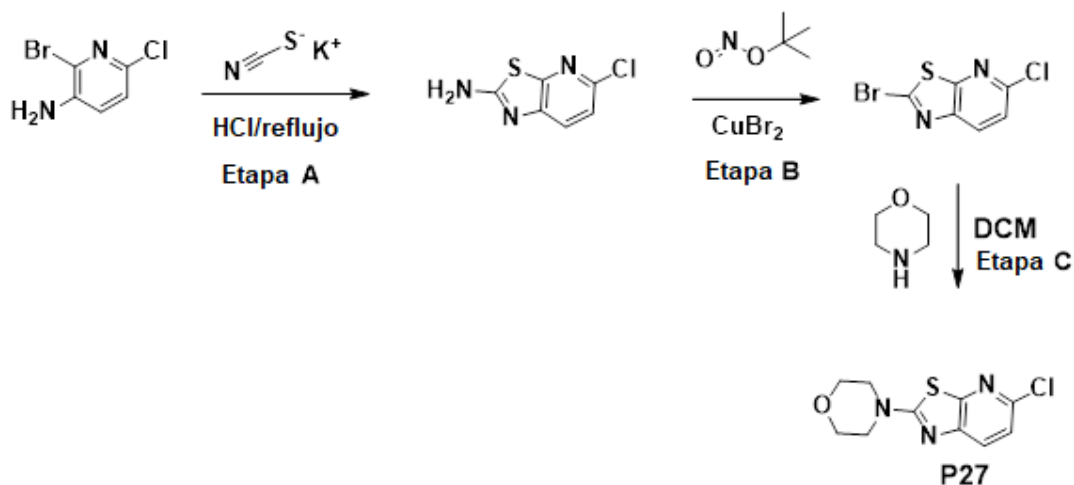
A una solución del compuesto del título de la Etapa D anterior (0,18 g, 0,72 mmol) en diclorometano seco (5 mL), se agregó trietilamina (0,3 mL, 2,16 mmol) y morfolina (0,074 mg, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (60-120) y se eluyó con éter de

petróleo/acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0,18 g, 83 %) como un sólido amarillo claro.

MS: 300,0 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,49 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 3,72-3,74 (m, 4H), 3,61-3,62 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 27



Etapa A

Una solución de 2-bromo-6-cloropiridin-3-amina (5 g, 24,1 mmol) y tiocianato de potasio (7 g, 72,3 mmol) en etanol (50 ml) y ácido clorhídrico concentrado (37 %, 100 ml) se agitó a 100 °C durante 40-45 h. Mediante TLC se confirmó que la reacción estaba completa (PE/EA = 7,5/2,5). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar un sólido marrón, que se dividió en diclorometano (150 ml) y NaOH 1 N acuoso (50 ml). El sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 79 %) como un sólido amarillo claro.

MS: 186,1 (M+H)⁺.

Etapa B

A una suspensión del compuesto del título de la Etapa A anterior (1,5 g, 8,08 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a 0 °C, se agregó nitrito de *tert*-butilo (1,4 ml, 12,12 mmol) durante un período de 10 minutos con una jeringa. Luego, se agregó en porciones bromuro de cobre (II) (2,16 g, 9,69 mmol). Después de 30 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. El

progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y MeOH/DCM al 5 % (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60-120), y se eluyó con metanol/diclorometano al 1 % para proporcionar el compuesto del título (0,65 g, 32 %) como un sólido amarillo claro.

MS: 248,5 (M+H)⁺.

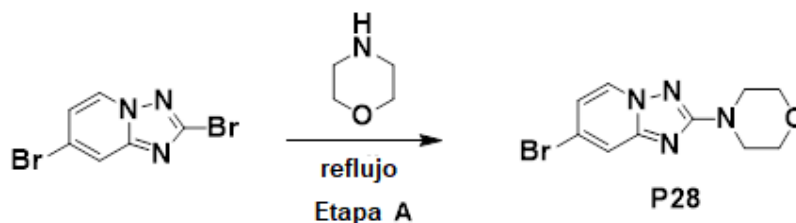
Etapas C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,65 g, 2,61 mmol) en diclorometano seco (5 mL), se agregó trietilamina (1,1 mL, 7,83 mmol) y morfolina (0,34 mg, 3,91 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (60-120) y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0,6 g, 90 %) como un sólido amarillo claro.

MS: 256,0 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,83 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 3,72-3,74 (m, 2H), 3,59-3,60 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 28



Etapas A

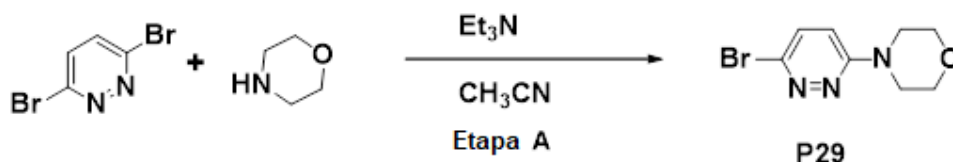
Una mezcla de 2,7-dibromo-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridina (0,4 g, 1,44 mmol) y morfolina (4 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (60-120) y se eluyó con éter de

petróleo/acetato de etilo 10-100 por ciento como un eluente para obtener el compuesto del título (0,27 g, 66 %) como un sólido blanco.

MS: 285,0 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,64 (d, *J* = 7,08 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,45-3,46 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 29

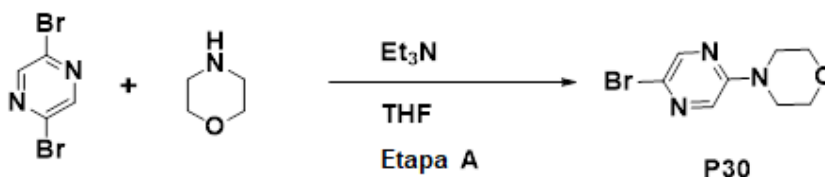


Se disolvió 3,6-dibromopiridazina (0,2 g, 0,841 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml). Luego se añadieron morfolina (0,110 ml, 1,261 mmol) y trietilamina (0,176 ml, 1,261 mmol) y la suspensión se irradió en el microondas a 160 °C durante 1 h y 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (100/0 => 0/100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,168 g, 82 %).

MS: 245,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 7,35 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 4H), 3,66 - 3,55 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 30

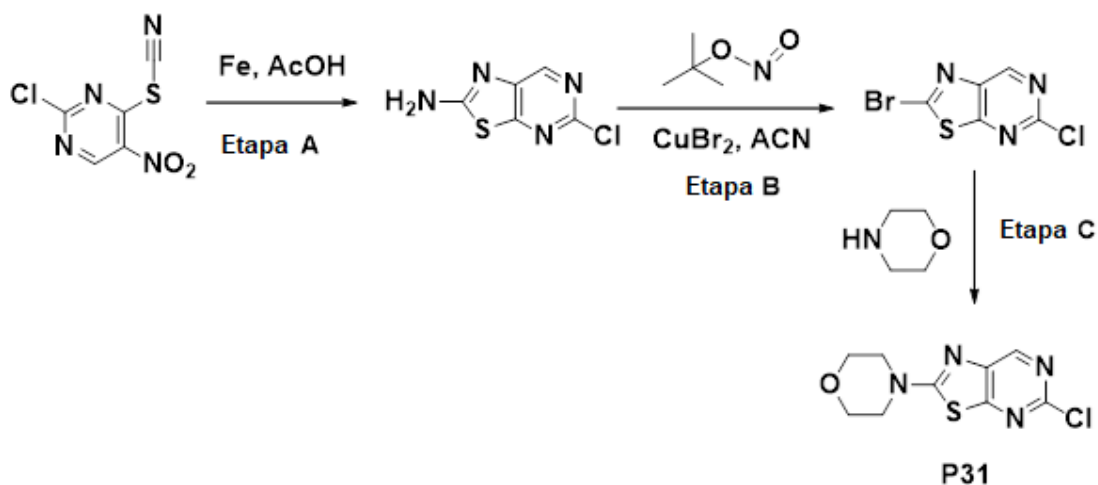


A una suspensión de hidruro de sodio (0,0404 g, 1,682 mmol) en THF seco (3 ml), se añadió morfolina (0,146 ml, 1,682 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, luego se añadió 2,5-dibromopirazina

(0,400 g, 1,682 mmol) disuelto en THF seco (3 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar en condiciones de reflujo durante la noche. Se enfrió con agua y el producto se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (100/0 => 0/100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,245 g, 60 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloroformo- d) δ = 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 4H), 3,60 - 3,45 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 31



Etapa A

A una solución caliente de 2-cloro-5-nitro-4-tiocianatopirimidina (10 g, 46,2 mmol) en ácido acético (264 ml, 4617 mmol) a 120 °C se añadió hierro (15,47 g, 277 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el material insoluble se eliminó por filtración y se lavó con ácido acético. El filtrado se concentró a presión reducida y se disolvió en THF (200 ml) y EtOAc (400 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml), una solución saturada de NaHCO_3 (100 ml), se secó en Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,82 g, 79 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,42 (s, 1H).

Etapa B

A una suspensión del compuesto del título de la Etapa A anterior (8,2 g, 43 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 0 °C, se agregó nitrito de terc-butilo (6,8 ml, 65,9 mmol) durante 30 minutos. Luego, se añadió bromuro de cobre (II) (11,78 g, 52,8 mmol) en porciones. Después de 30 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (100 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y se combinaron las capas orgánicas, se secaron en Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en cartuchos SNAP HP-Sil usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó EtOAc/n-heptano (20/80) para proporcionar el compuesto del título (4,94 g, 45 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,54 (s, 1H), 8,30 (s, 2H).

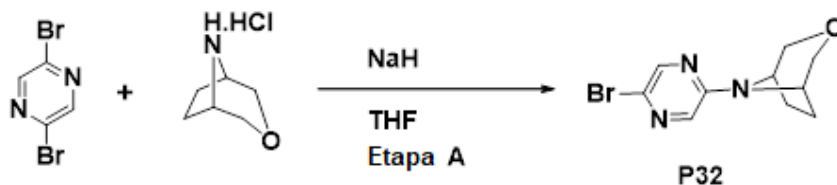
Etapa C

El compuesto del título de la Etapa B anterior (0,157 g, 0,627 mmol) se disolvió en morfolina (3 ml, 0,627 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (100/0 => 0/100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,048 g, 30 %).

MS: 258,6 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,71 (s, 1H), 3,74 (dd, *J* = 6,0, 3,6 Hz, 4H), 3,70 - 3,58 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 32



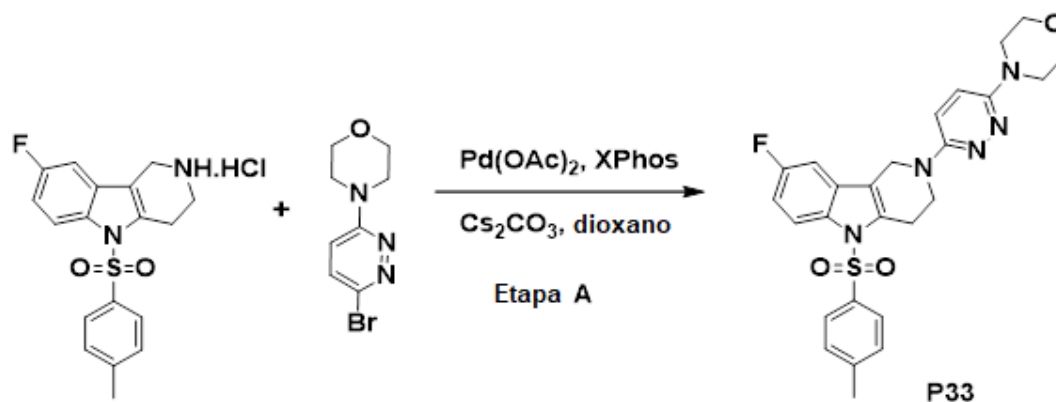
A una suspensión de hidruro de sodio (0,077 g, 3,21 mmol) en THF seco (5 ml), se añadió clorhidrato de (1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,457 g, 3,06 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, luego

se añadió 2,5-dibromopirazina (0,800 g, 3,36 mmol) disuelta en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar en condiciones de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (100/0 => 0/100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,038 g, 5 %).

MS: 271,8 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,24 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,62 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 33



Etapa A

Se colocaron acetato de paladio (II) (0,00651 g, 0,029 mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos) (0,0415 g, 0,087 mol) en un vial de reacción y se agregó 1,4-dioxano desgasificado (2 ml). La solución resultante se desgasificó brevemente. La suspensión se calentó a 100 °C (en un bloque de calentamiento precalentado) durante menos de 1 minuto hasta que el color de la solución pasó de naranja a rosa oscuro. Luego, el vial se retiró del bloque de calentamiento y el compuesto del título del Ejemplo de preparación 1 (0,110 g, 0,290 mol) y se agregaron el compuesto del título del Ejemplo de preparación 29 (0,078 g, 0,319 mol) y carbonato de cesio (0,331 g, 1,015 mol). El vial de reacción se llenó con argón antes de cerrarlo. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La

mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (90/10 => 0/100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,072 g, 49 %).

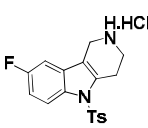
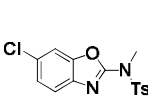
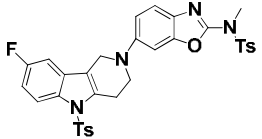
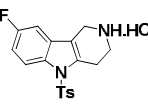
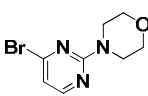
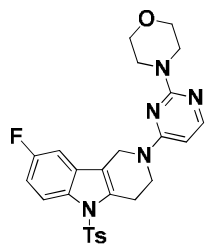
MS: 508,2 (M+H)⁺.

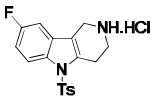
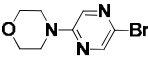
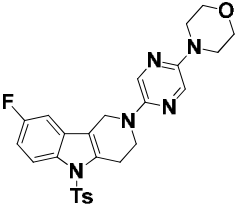
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,03 (dd, *J* = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 9,0, 6,1 Hz, 2H), 7,17 (td, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,78 - 3,65 (m, 4H), 3,41 - 3,34 (m, 4H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

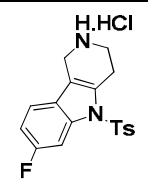
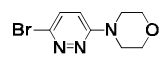
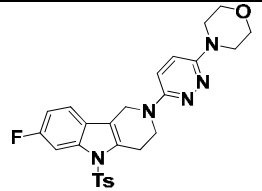
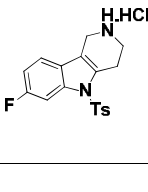
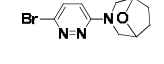
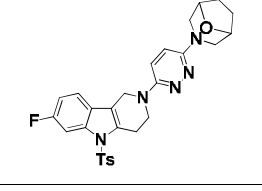
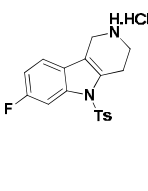
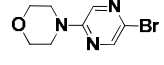
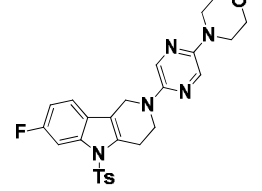
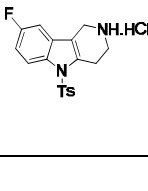
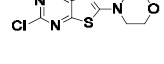
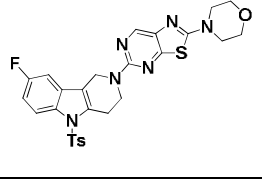
Ejemplos de preparación 34 a 41f

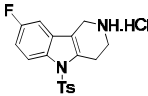
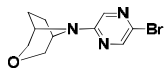
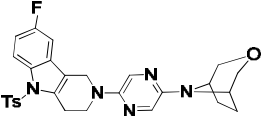
Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de paladio como se describe en el Ejemplo de preparación 33, excepto que se usan los derivados tricíclicos amino y bromo/cloro indicados en la tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos:

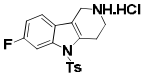
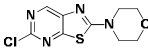
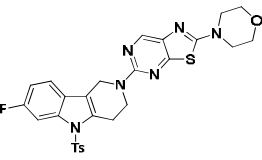
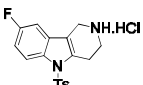
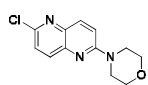
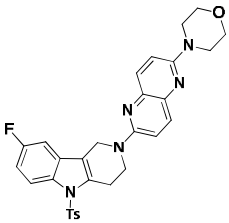
Tabla 1

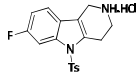
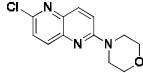
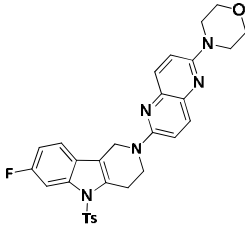
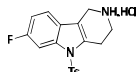
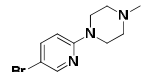
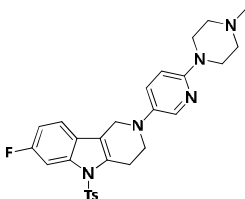
Ejemplo de preparación	Derivado amino tricíclico	Derivado de bromo o cloro	Producto	1. Rendimiento 2. ¹ H-NMR 3. MH ⁺ (ESI)
34				1. 68 % 3. 645,1
35				1. 80 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,08 - 7,99 (m, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (dd, <i>J</i> =

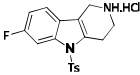
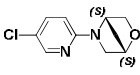
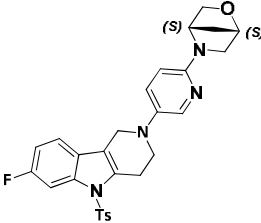
				8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,18 (td, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,76 - 3,53 (m, 8H), 3,15 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). 3. 508,1
36				1. 52 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,09 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,17 (td, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,85 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 4H), 3,30 - 3,28 (m, 4H), 3,20 - 3,15 (m, 2H), 2,30 (s, 3H). 3. 508,5

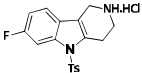
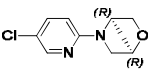
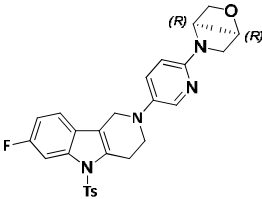
37				1. 62 % 3. 354,5
38				1. 22 % 3. 534,7
39				1. 45 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 10,3, 2,4 Hz, 2H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (ddd, J = 9,4, 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,29 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 3,16 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). 3. 508,6
40				1. 24 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,53 (s, 1H),

				8,04 (dd, $J = 9,1$, 4,4 Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48 (dd, $J = 8,9$, 2,7 Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,17 (td, $J = 9,2$, 2,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,14 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,53 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 2,29 (s, 3H). 3. 508,5
41				1. 39 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J = 8,9$, 2,7 Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,17 (td, $J = 9,2$, 2,7 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,67 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 3,55 -

				3,46 (m, 2H), 3,17 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 2H). 3. 508,5
41a				1. 29 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,54 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 9,3, 6,4$ Hz, 3H), 7,65 (dd, $J = 8,7, 5,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,55 (d, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). 3. 565,21
41b				1. 31 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,06 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,27 (m,

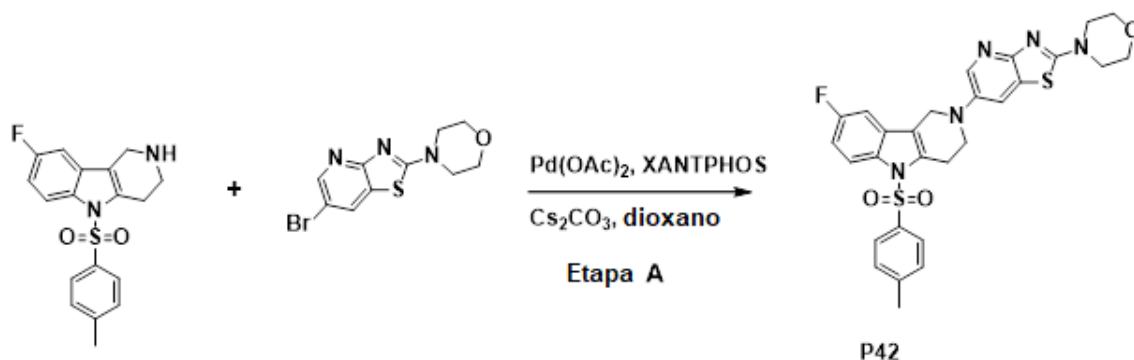
				3H), 6,94 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,09 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,57 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,25 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H). 3. 558,28
41c				1. 13 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7,87 - 7,82$ (m, 2H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,9, 4,0$ Hz, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,12 - 4,04 (m, 2H), 3,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,56 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). 3. 558,28
41d				1. 42 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7,97$ (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 10,3, 2,3$ Hz,

				1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (td, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,48 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 4H), 3,14 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). 3. 520,33
41e				1. 67 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,93 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 10,3, 2,3 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (td, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,73 (d, J =

				2,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,75 (dd, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,52 - 3,39 (m, 3H), 3,24 - 3,08 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,93 - 1,78 (m, 2H). 3. 519,14
41f				1. 95 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,93 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 10,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,55 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,18 (td, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 3H), 3,22 - 3,09

				(m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,93 - 1,76 (m, 2H). 3. 519,14
--	--	--	--	--

Ejemplo de preparación 42



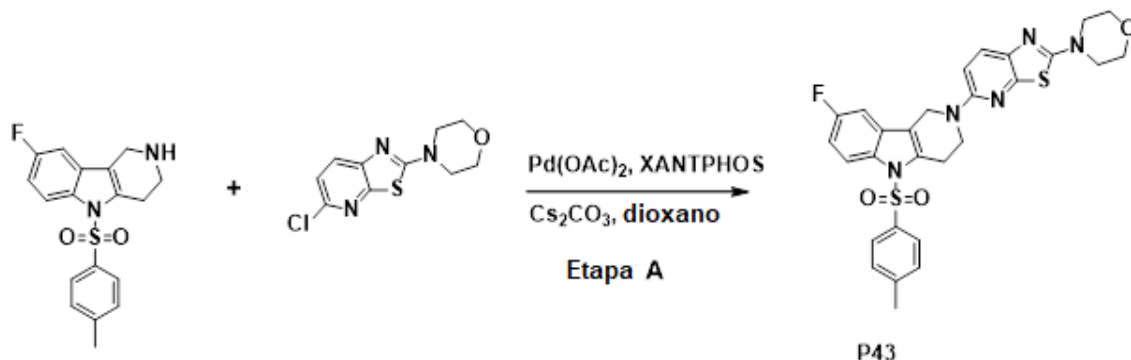
Etapa A

Se colocaron acetato de paladio (II) (0,0045 g, 0,020 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XANTPHOS) (0,035 g, 0,061 mmol) en un vial de reacción y se añadió 1,4-dioxano desgasificado (4 ml). La solución resultante se desgasificó brevemente. La suspensión se calentó a 100 °C (en un bloque de calentamiento precalentado) durante menos de 1 minuto hasta que el color de la solución pasó de naranja a rosa oscuro. Luego, el vial se retiró del bloque de calentamiento y el compuesto del título del Ejemplo de preparación 1 Etapa E (70 g, 0,203 mol) y se agregaron el compuesto del título del Ejemplo de preparación 26 (0,067 g, 0,224 mol) y carbonato de cesio (0,232 g, 0,771 mol). El vial de reacción se llenó con argón antes de cerrarlo. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de diclorometano/etil m etanol (100/00 => 95/05) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,052 g, 45 %).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 8,24 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,16 – 8,03 (m, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,02 (dd, *J*

= 8,6, 1,9 Hz, 2H), 4,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 3,84 – 3,78 (m, 4H), 3,69 – 3,63 (m, 4H), 3,59 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,25 (dq, $J = 5,7, 3,5, 2,8$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 43

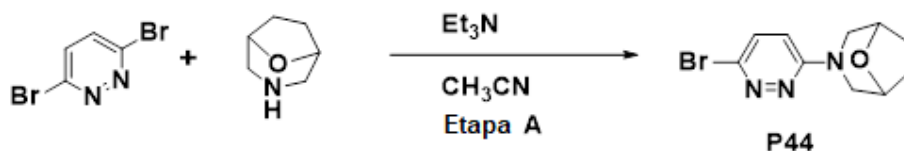


Etapa A

Se colocaron acetato de paladio (II) (0,0045 g, 0,020 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XANTPHOS) (0,035 g, 0,061 mmol) en un vial de reacción y se añadió 1,4-dioxano desgasificado (4 ml). La solución resultante se desgasificó brevemente. La suspensión se calentó a 100 °C (en un bloque de calentamiento precalentado) durante menos de 1 minuto hasta que el color de la solución pasó de naranja a rosa oscuro. Luego, el vial se retiró del bloque de calentamiento y el compuesto del título del Ejemplo de preparación 1 Etapa E (70 g, 0,203 mol) y se agregaron el compuesto del título del Ejemplo de preparación 27 (0,067 g, 0,224 mol) y carbonato de cesio (0,232 g, 0,771 mol). El vial de reacción se llenó con argón antes de cerrarlo. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de diclorometano/etil m etanol (100/00 => 95/05) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,048 g, 42 %).

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ = 8,10 (dd, $J = 9,0, 4,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,09 – 6,97 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,82 (q, $J = 5,2$ Hz, 4H), 3,57 (dd, $J = 5,8, 4,0$ Hz, 4H), 3,25 (td, $J = 5,5, 2,7$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 44



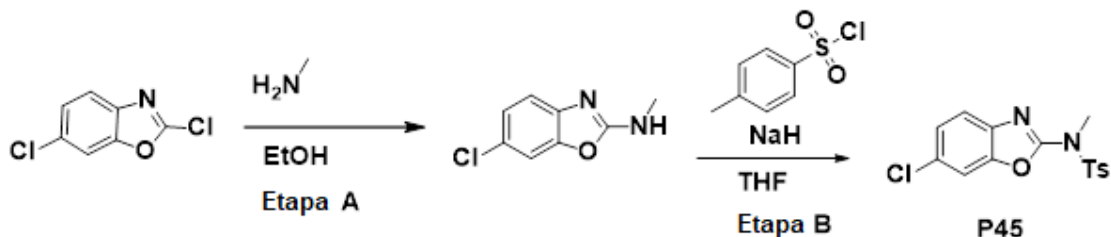
Etapa A

Se disolvió 3,6-dibromopiridazina (0,2 g, 0,841 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml). Luego se añadieron 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,105 g, 0,925 mmol) y trietilamina (0,176 mL, 1,261 mmol) y la suspensión se irradió en el microondas a 160 °C durante 1 h y 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (100/0 => 0/100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (0,152 g, 67 %).

MS: 271,5 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7,32 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 2H), 3,83 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,23 (dd, *J* = 12,4, 2,7 Hz, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 45



Etapa A

A una solución de 2,6-diclorobenzo[d]oxazol (1,2 g, 6,3 mmol) se añadió 33 % en peso de solución de metilamina en etanol absoluto (8 ml) y la mezcla se calentó durante 30 minutos a 100 °C usando un horno de microondas Biotage. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en diclorometano (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua, solución de NaOH 1 N y salmuera y después se secó en Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y se obtuvo el compuesto del título (1,08 g, 94 %).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,14 (s, 3H).

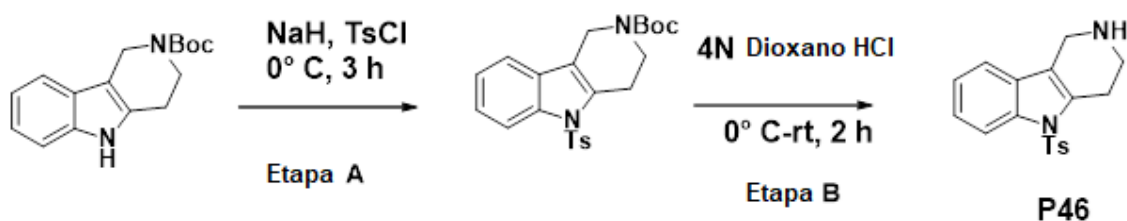
Etapas B

A una suspensión agitada del compuesto del título de la Etapa A anterior (39 mg, 1,643 mmol) en THF seco (1,5 mL) a 0 °C, se agregó una solución de 6-cloro-N-metilbenzo[d]oxazol-2-amina (100 mg, 0,548 mmol) en THF seco (2 ml) lentamente y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (107 mg, 0,561 mmol) en THF seco (1,5 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó a 0 °C con agua con hielo (4 ml). Luego el producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (154 mg, 83 %).

MS: 337,14 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,93 - 7,89 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 46



Etapas A

A la suspensión de NaH (0,47 g, 19,55 mmol) en THF (20 ml) se agregó terc-

butil 1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato (2,0 g, 7,35 mmol) disponible comercialmente (disuelto en THF) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eso, se agregó cloruro de tosilo (1,5 g, 7,82 mmol) (disuelto en THF) a 0 °C y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción como se verifica por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 65 %). El producto se usó como tal para la siguiente etapa.

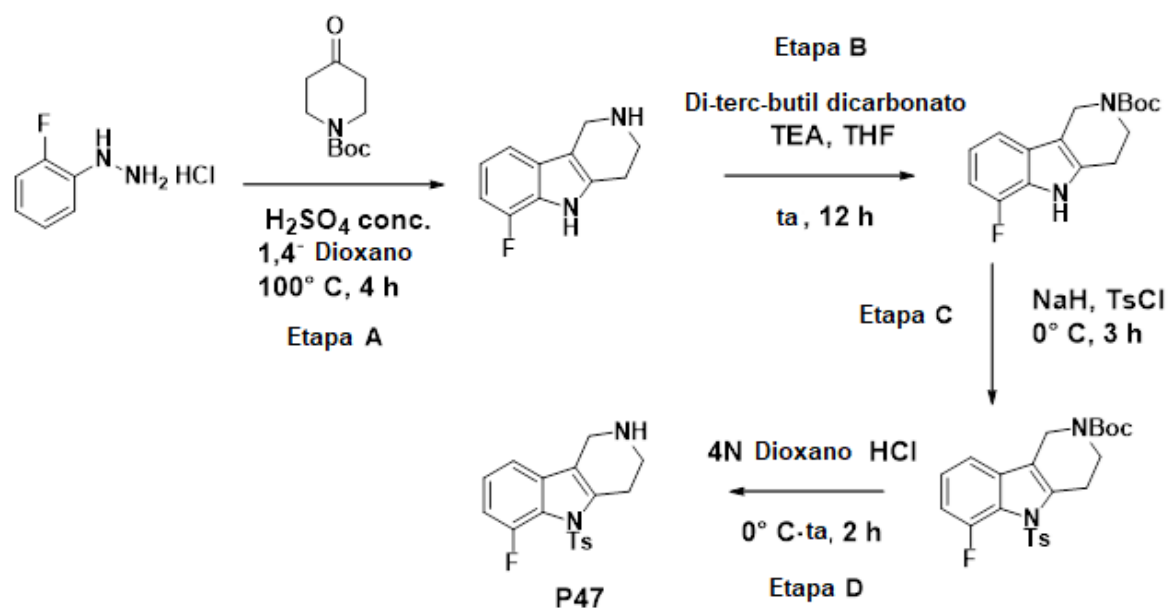
MS: 427,1 (M+H)⁺.

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (1,8 g, 4,22 mmol) en DCM (20 ml) se agregó HCl 4M (5 ml) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el solvente y el residuo se lavó con dietiléter para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco (1,0 g, 66 %).

MS: 361,3 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 47



Etapa A

A una solución disponible comercialmente de clorhidrato de (2-fluorofenil)hidrazina (2 g, 12,34 mmol) y terc-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (2,45 g, 12,34 mmol) en dioxano (20 ml) se agregó H₂SO₄ concentrado (2 ml), 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción (como lo muestra la TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y luego se concentró. La mezcla cruda se basificó con una solución de NaOH al 10 % y el precipitado se separó mediante filtración. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1,7 g, 75 %).

MS: 191,0 (M+H)⁺.

Etapas B

A una solución agitada del compuesto del título de la Etapa A anterior (1,7 g, bruto) en THF (20 ml) se le agregó TEA (3,76 ml, 26,82 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,34 ml, 10,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h. Después de completar la reacción como lo muestra la TLC, el disolvente se eliminó y la mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que emplea un gradiente de EtOAc/heptano (10/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (700 mg, 27 %).

MS: 291,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,38 (bs, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,60 Hz, 1H), 6,96-6,85 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 2H), 2,78 (bs, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapas C

A la suspensión de NaH (144 mg, 3,61 mmol) en THF (15 ml) se agregó el compuesto del título de la Etapa B anterior (700 mg, 2,41 mmol) (disuelto en THF) por goteo a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eso, se agregó cloruro de tosilo (549 mg, 2,89 mmol) (disuelto en THF) a 0 °C y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción como se evidencia por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y la mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One y el empleo de un gradiente de EtOAc/hexano (10/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 84 %).

MS: 345,1 (M-Boc).

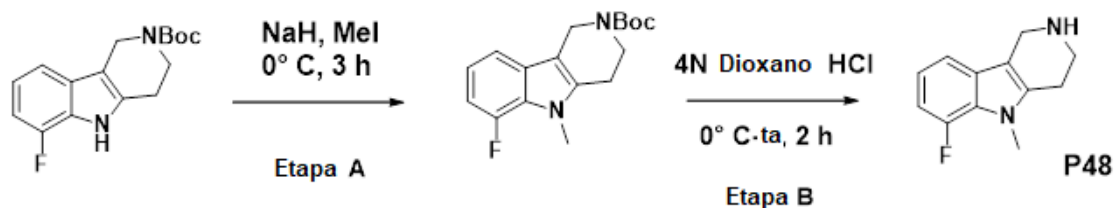
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,79 (d, J = 8,04 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,68 Hz, 2H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,70-3,72 (m, 2H), 3,17 (bs, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa D

A una solución del compuesto del título de la Etapa C anterior (900 mg, 2,02 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó HCl 2N (5 ml) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y el residuo se lavó con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (450 mg, 65 %).

MS: 345,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo de preparación 48



Etapa A

A la suspensión de NaH (300 mg, 12,39 mmol) en THF (15 ml) se agregó el compuesto del título del Ejemplo de preparación 47, Etapa B (1,2 g, 4,13 mmol) (disuelto en THF) por goteo a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eso, se agregó yodometano (0,5 ml, 8,26 mmol) a 0 °C y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y la mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One y el empleo de un gradiente de EtOAc/hexano (10/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 72 %).

MS: 305,3 (M+H) $^+$.

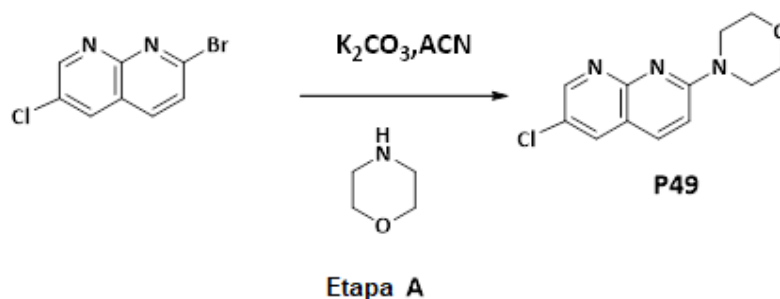
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,23 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,71-3,73 (m, 5H), 2,73-2,77 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (900 mg, 2,96 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó HCl 4M (5 ml) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y el residuo se lavó con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (500 mg, 83 %).

MS: 205,1 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 49



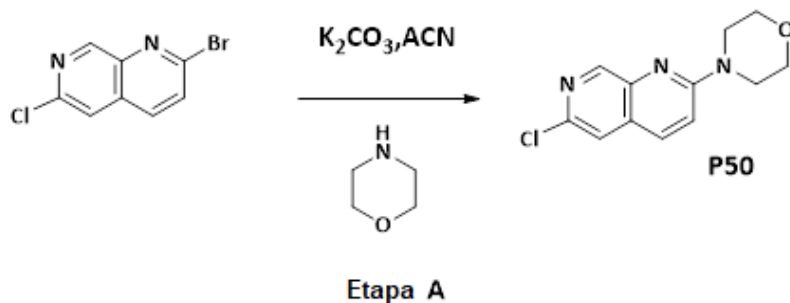
Etapa A

A una solución de 2-bromo-6-cloro-1,8-naftiridina (0,2 g, 0,821 mmol) comercialmente disponible en acetonitrilo seco (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,335 mg, 2,46 mmol) y morfolina (0,11 g, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One y el empleo de un gradiente de EtOAc/hexano (10/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (170 g, 83 %).

MS: 250,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,71 (s, 1H), 8,07-8,08 (m, 1H), 7,82-7,95 (m, 1H), 7,55-7,56 (m, 1H), 3,72 (s, 8H).

Ejemplo de preparación 50



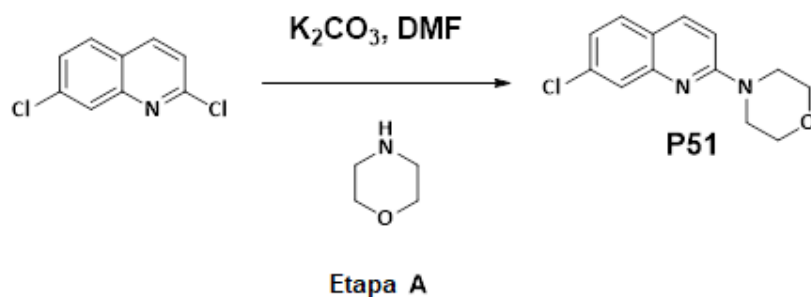
Etapa A

A una solución de 2-bromo-6-cloro-1,7-naftiridina disponible comercialmente (0,5 g, 2,05 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,837 mg, 6,16 mmol) y morfolina (0,27 g, 3,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One y el empleo de un gradiente de EtOAc/hexano (10/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (270 g, 53 %).

MS: 250,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,01 (s, 1H), 7,91-7,93 (m, 2H), 6,92-6,93 (m, 1H), 3,71 (s, 8H).

Ejemplo de preparación 51

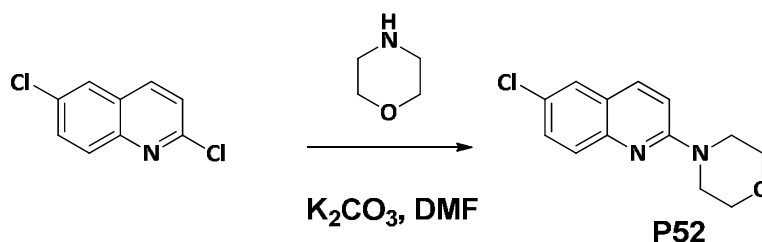


Etapa A

A una solución de 2,7-dicloroquinolina disponible comercialmente (0,5 g, 2,52 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió carbonato de potasio (1 g, 7,52 mmol) y morfolina (0,32 g, 3,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (500 g, 80 %).

MS: 249,1 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 52



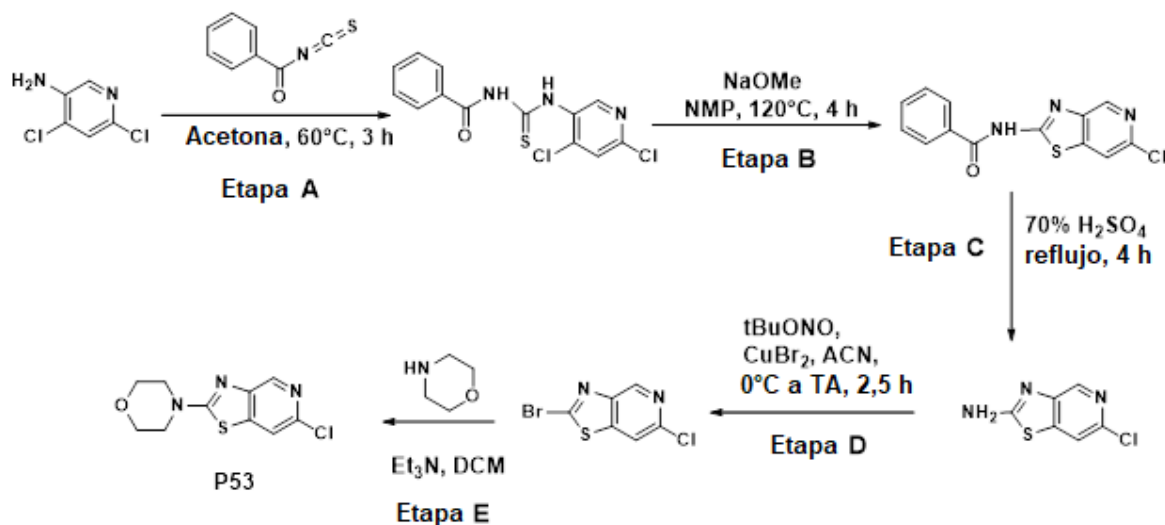
Etapa A

A una solución de 2,6-dicloroquinolina disponible comercialmente (0,5 g, 2,52 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió carbonato de potasio (1 g, 7,52 mmol) y morfolina (0,32 g, 3,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One y el empleo de un gradiente de EtOAc/hexano (10/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (500 g, 80 %).

MS: 249,1 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,06 (d, *J* = 12,40 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,51-7,52 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 12,40 Hz, 1H), 3,66-3,67 (m, 8H).

Ejemplo de preparación 53



Etapas A

Una solución de 4,6-dicloropiridin-3-amina disponible comercialmente (8,0 g, 49,07 mmol) e isotiocianato de benzoilo (7,3 ml, 53,98 mmol) en acetona (120 ml) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se controló mediante la TLC. El disolvente se evaporó y el sólido se filtró, se lavó con n-hexano (100 ml) y se secó para dar el producto deseado como un sólido blancuzco (14,0 g, 87 %).

MS: 328,0 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,39 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,98-7,99 (m, 3H), 7,67-7,68 (m, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H).

Etapas B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (14,0 g, 42,94 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (70 mL) se le añadió metóxido de sodio (NaOMe) (4,6 g, 85,88 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó luego a 120 °C y se continuó agitando durante 4 horas. La reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (300 ml) y se obtuvo un precipitado blanco. El sólido se filtró, se lavó con agua (300 ml) y n-hexano (200 ml). El compuesto se secó al vacío durante 6 h para dar el producto deseado como un sólido blanco (14,0 g, bruto). El producto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 290,0 (M+H)⁺

Etapas C

Una suspensión del compuesto del título de la Etapa B anterior (14,0 g, 48,4 mmol) en H₂SO₄ al 70 % (50,0 ml) se calentó a 110 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vertió lentamente en 200 ml de agua fría (0 °C). Luego, la mezcla de reacción se ajustó a pH básico mediante la adición de NaOH acuoso sólido al 50 %. Luego, el compuesto se extrajo con EtOAc (6 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron, a continuación, el disolvente se concentró para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (6 g, 67 %).

MS: 186,1 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

Etapas D

A una suspensión del compuesto del título de la Etapa A anterior (5,0 g, 27,02

mmol) en acetonitrilo (120 ml) a 0 °C, se agregó nitrito de *terc*-butilo (4,8 ml, 40,54 mmol) durante un período de 10 minutos con una jeringa. Luego, se agregó en porciones bromuro de cobre (II) (9,0 g, 40,54 mmol). Después de 30 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2,5 h, el progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y se diluyó con agua (200 ml) y MeOH/DCM al 5 % (3 x 200 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,5 g). El producto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 250,9 (M+H)⁺

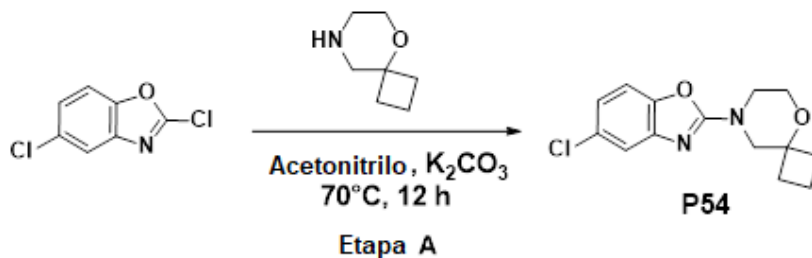
Etapa E

A una solución del compuesto del título de la Etapa D anterior (6,5 g, 26,09 mmol) en DCM seco (100 ml) se le añadió trietilamina (11,2 ml, 81,5 mmol) y morfolina (2,8 ml, 28,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One y el empleo de un gradiente de EtOAc/hexano (10/80 => 80/20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (4,7 g, 71 %).

MS: 256,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,48 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,73-3,74 (m, 4H), 3,60-3,61 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 54



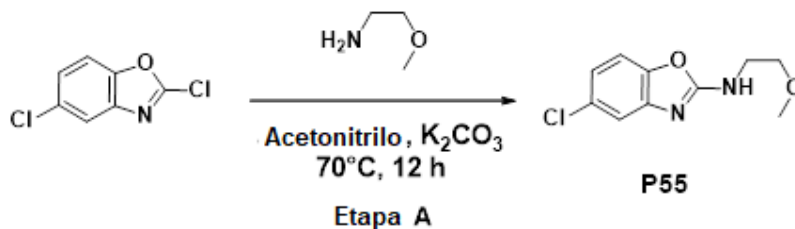
A una solución agitada de 2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (0,25 g, 0,0013 mol) en acetonitrilo (15 ml) se agregaron K₂CO₃ (0,538 g, 0,0039 mol) y 5-oxa-8-azaspiro[3,5]nonano (0,178 g, 0,0014 mol). Después de eso, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h. Después de completar la reacción por TLC, a la mezcla de reacción se añadió DCM y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó

sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para obtener el compuesto del título (0,30 g, 80,21 %) como un sólido blanco.

MS: 279,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,44 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 2,00, 8,40 Hz, 1H), 3,64-3,65 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,54-3,55 (m, 2H), 1,96-1,97 (m, 4H), 1,71-1,74 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 55

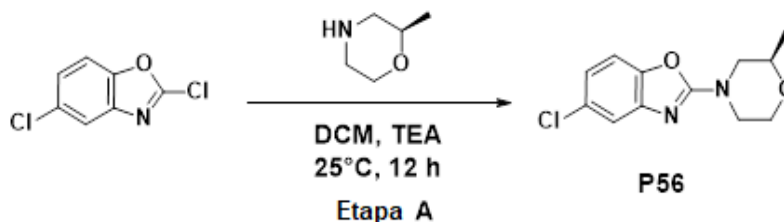


A una solución agitada de 2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (0,60 g, 0,0032 mol) en acetonitrilo (15 ml) se agregaron K₂CO₃ (1,32 g, 0,0096 mol) y 2-metoxietano-1-amina (0,266 g, 0,0035 mol). Después de eso, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h. Después de completar la reacción por TLC, a la mezcla de reacción se añadió DCM y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para obtener el compuesto del título (0,41 g, 56,24 %) como un sólido marrón.

MS: 226,9 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,26 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 11,20 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 2,80, 11,20 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 7,20 Hz, 4H), 3,27 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 56



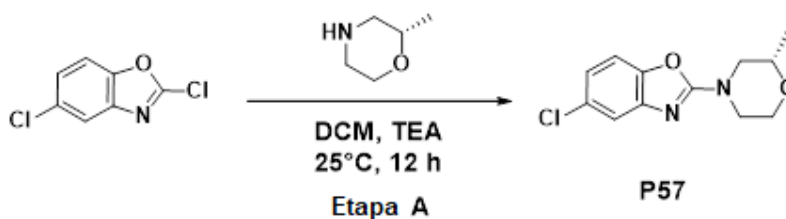
A una solución agitada de 2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (0,719 g, 0,0038 mol) en DCM (15 ml) se añadieron TEA (2,67 ml, 0,0191 mol) y (2R)-2-metilmorfolina (0,5 g, 0,00494 mol) y se agitó durante 12 h a 25 °C. Después de completar la reacción por

TLC, a la mezcla de reacción se añadió DCM y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para obtener el compuesto del título (0,6 g, 45,4 %) como un sólido blanco.

MS: 253,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,43 (d, *J* = 11,20 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 2,80, 11,20 Hz, 1H), 3,89-3,90 (m, 3H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,17-3,18 (m, 1H), 2,86-2,89 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 8,40 Hz, 3H).

Ejemplo de preparación 57

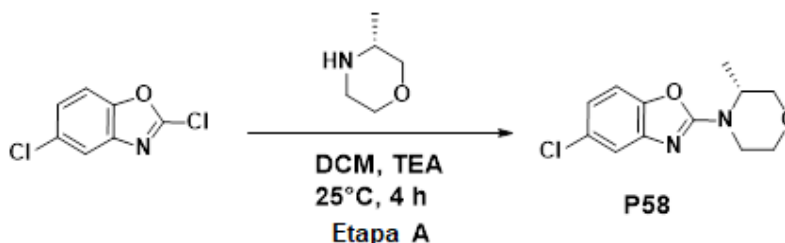


A una solución agitada de 2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (0,360 g, 0,0019 mol) en DCM (15 ml) se añadió TEA (1,33 ml, 0,0095 mol) y (2S)-2-metilmorfolina (0,25 g, 0,00247 mol) y se agitó durante 12 h a 25 °C. Después de completar la reacción por TLC, a la mezcla de reacción se añadió DCM y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró. La mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleaba 20-25 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,3 g, 45,5 %).

MS: 253,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,43 (d, *J* = 8,48 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 2,08, 8,46 Hz, 1H), 3,90-3,90 (m, 3H), 3,61-3,62 (m, 2H), 3,24-3,25 (m, 1H), 2,87-2,89 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,20 Hz, 3H).

Ejemplo de preparación 58



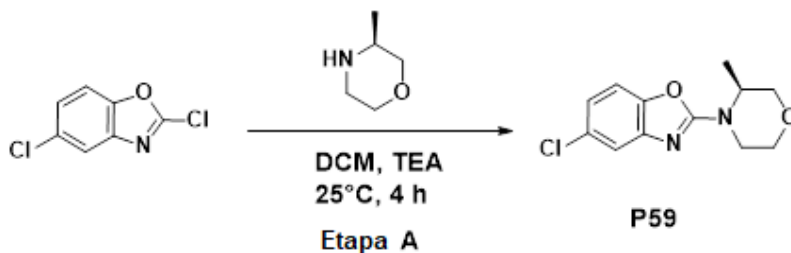
A una solución de 2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (1,20 g, 6,38 mmol) en DCM seco (50 ml) a 0 °C, se añadieron (3R)-3-metilmorfolina (0,775 g, 7,65 mmol) y Et₃N (1,94 g, 19,10 mmol) y se agitó a 25 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida.

La mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleaba 10-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 59,9 %).

MS: 252,9 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,43 (d, *J* = 11,20 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 2,80, 11,40 Hz, 1H), 4,17-4,19 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 3H), 3,42-3,43 (m, 5H), 1,30 (d, *J* = 9,20 Hz, 3H).

Ejemplo de preparación 59



A una solución de 2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (1,20 g, 6,38 mmol) en DCM seco (50 ml) a 0 °C, se añadieron (3S)-3-metilmorfolina (0,775 g, 7,65 mmol) y Et₃N (1,94 g, 19,10 mmol) y se agitó a 25 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida.

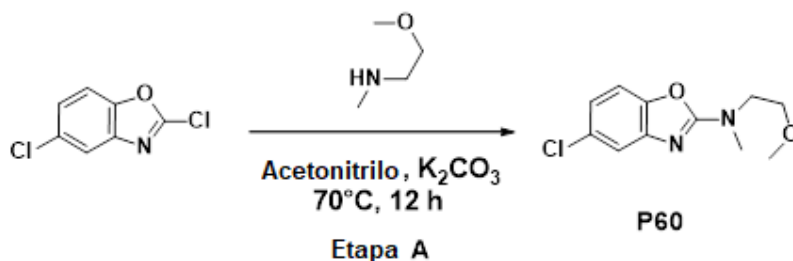
La mezcla de reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleaba 10-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 49,6 %).

MS: 252,9 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,43 (d, *J* = 11,20 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 2,80, 11,20 Hz, 1H), 4,17-4,19 (m, 1H), 3,73-3,75 (m, 4H), 3,46-

3,47 (m, 2H), 1,30 (d, $J = 9,20$ Hz, 3H).

Ejemplo de preparación 60

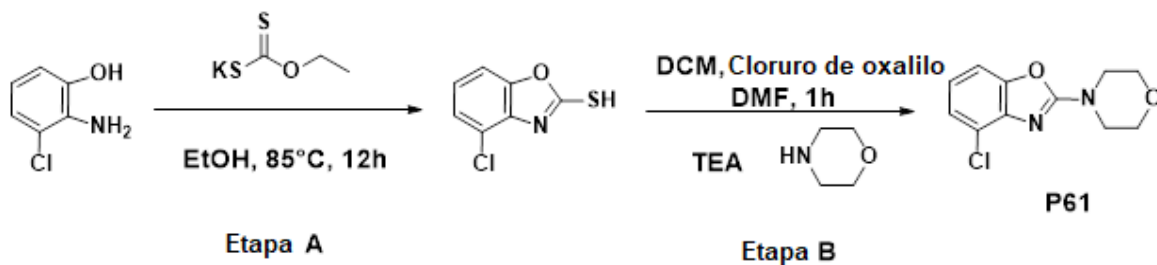


A una solución agitada de 2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (0,5 g, 0,00265 mol) en acetonitrilo (10 ml) se agregaron K_2CO_3 (1,1 g, 0,00797 mol) y 2-metoxi-N-metiletano-1-amina (0,284 g, 0,00319 mol). Después de eso, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h. Después de completar la reacción por TLC, a la mezcla de reacción se añadió DCM y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para obtener el compuesto del título (0,61 g, 95 %) como un líquido marrón.

MS: 241,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,40 (d, $J = 11,20$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,80$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 2,80, 11,20$ Hz, 1H), 3,68 (t, $J = 6,40$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 7,20$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 61



Etapa A

A una solución agitada de 2-amino-3-clorofenol (4 g, 0,0280 mol) en etanol (80 ml) se añadió O-etil carbonoditioato de potasio (4,49 g, 0,0280 mol), luego se calentó a 85 °C durante 12 h bajo N₂. Una vez completada la reacción por LCMS, la mezcla de reacción se concentró, el producto bruto se acidificó usando ácido acético (pH = 5) y el sólido se filtró, se lavó con agua, se secó al vacío durante 6 h para obtener 4-

clorobenzo[d]oxazol-2-tiol (4,6 g, 89 %) como un sólido marrón claro.

MS: 186,0 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 14,44 (bs, 1H), 7,46 (d, *J* = 10,80 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 11,20 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 10,80 Hz, 1H).

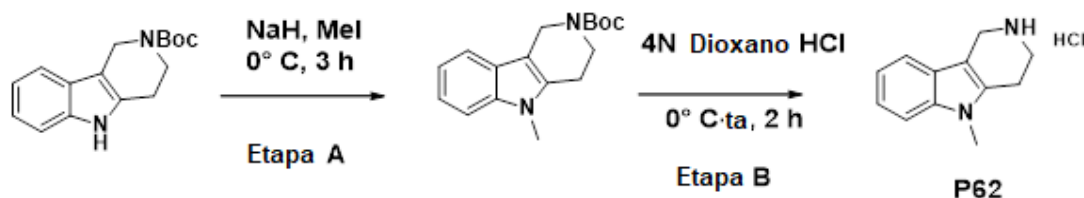
Etapas B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (4,6 g, 0,0244 mol) en DCM (90 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,20 ml, 0,0374 mol) seguido de DMF (1 ml) a 0 °C, luego se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego se añadieron TEA (10 ml, 0,0734 mol) y morfolina (2,5 ml, 0,0293 mol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 2 h bajo nitrógeno. Después de completar la reacción monitoreada por TLC, se añadió agua (40 ml) y se extrajo con DCM (2x50 ml). La capa orgánica se concentró y el bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One y el empleo de 10-15 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (3,4 g, 58 %) como un sólido amarillo claro.

MS: 239,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,40 (d, *J* = 10,80 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 10,80 Hz, 1H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 62



Etapas A

A la suspensión de NaH (0,47 g, 19,8 mmol) en THF (10 ml) se añadió terc-butil 1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato (1,8 g, 6,61 mmol) (disuelto en THF) gota a gota a 0 °C, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eso, se añadió yodometano (0,7 ml, 11,76 mmol) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y la mezcla de reacción en bruto proporcionó 5-metil-

1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, bruto). El producto se usó como tal para la siguiente etapa.

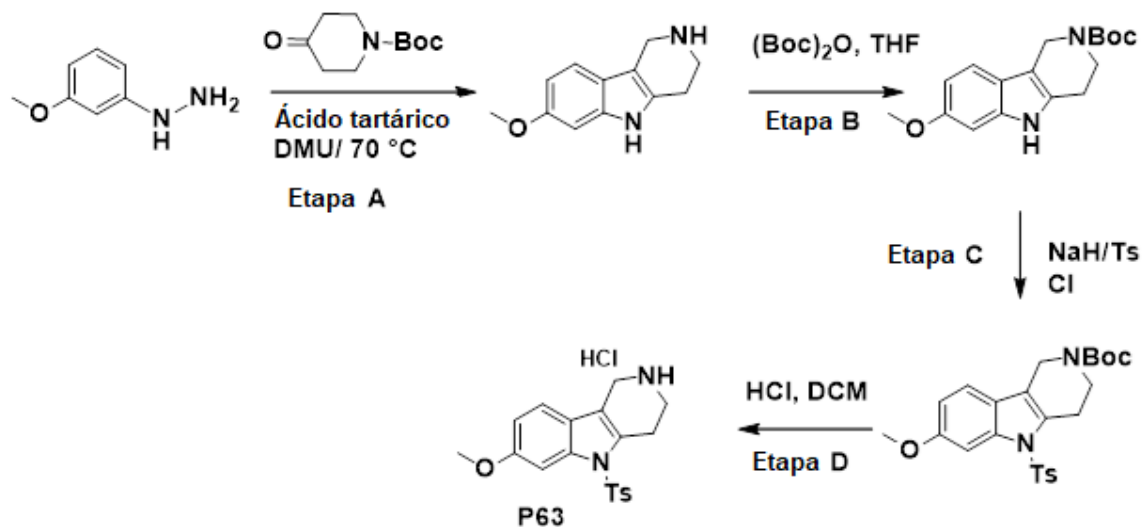
MS: 287,2 (M+H)⁺.

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (1,5 g, 5,24 mmol) en DCM (20 ml) se agregó HCl 4.0 M (5 ml) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se lavó con dietiléter para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (800 mg, bruto).

MS: 187,1 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 63



Etapa A

A una solución de clorhidrato de (3-metoxifenil)hidrazina (10 g, 57,4 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (11,3 g, 57,4 mmol) en etanol (100 ml), se añadió ácido tartárico. Se añadió dimetilurea (30:70, 10 g) y se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se basificó a pH = 14 con solución de NaOH (30 %) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó y se secó en Na₂SO₄ por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol como una goma amarillo claro (2,5 g, 21 %). El producto bruto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 203,0 (M+H)⁺.

Etapas B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (600 mg, 2,9 mmol) en THF (6 ml) a 25 °C, se añadieron trietilamina (0,8 ml, 5,8 mmol) y anhídrido Boc (650 mg, 3 mmol) y se agitó durante 12 h. Después de completar la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea usando hexano: EtOAc (80:20) para proporcionar 7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro (610 mg, 68 %).

MS: 303,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,69 (bs, 1H), 7,25 (d, *J* = 11,60 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 2,80, 11,60 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,67-3,68 (m, 2H), 2,73 (bs, 2H), 1,44 (s, 9H).

MS: 187,1 (M+H)⁺.

Etapas C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (550 mg, 1,8 mmol) en THF (5 ml) 0 °C, se añadió NaH (60 % de aceite mineral, 0,14 g, 3,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (342 mg, 1,8 mmol) y se agitó durante 45 minutos. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron en Na₂SO₄. Se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida para producir 7-metoxi-5-tosil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de terc-butilo como un sólido blancuzco (550 mg, 66 %). El producto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 357,0 (M+H)⁺-Boc.

Etapas D

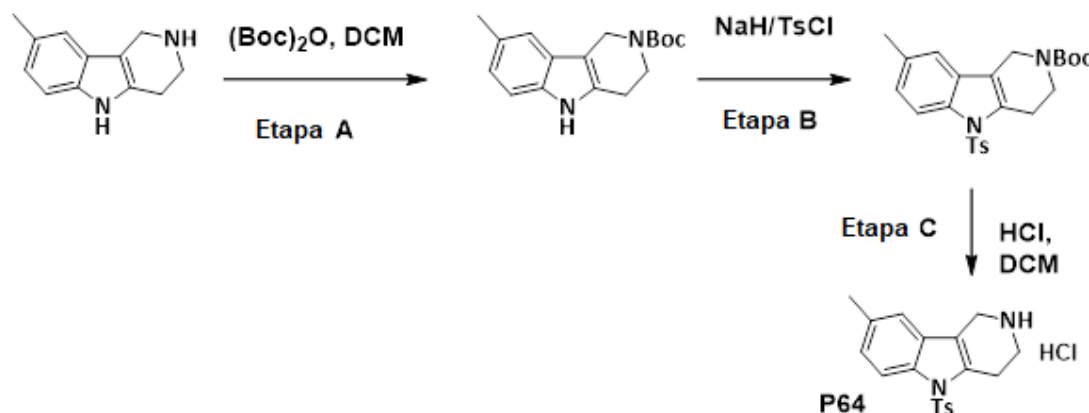
A una solución del compuesto del título de la Etapa C anterior (550 mg, 1,204 mmol) en DCM seco (5 ml) a 0 °C, se añadió HCl (g) en dioxano (2 M, 5 ml) lentamente y se agitó a 25 °C por 12 h. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para producir el producto bruto. Se lavó con éter dietílico para proporcionar 7-metoxi-5-tosil-

2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol como un sólido blancuzco (350 mg, 81 %).

MS: 357,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,73 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,90-2,97 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 64



Etapa A

A una solución agitada de 8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (1 g, 5,37 mmol) en DCM (20 ml) se agregaron TEA (2,25 ml, 16,1 mmol) y anhídrido BOC (1,85 mL, 8,05 mol) a 0 °C, luego se agitó a 25 °C durante 12 h. Después de completar la reacción por TLC, se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción usando DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de salmuera, se concentró y se lavó con hexano para obtener los compuestos del título (1,1 g, 71 %) como un sólido blancuzco.

MS: 287,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,74 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,64 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 5,28 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Etapa B

A una suspensión de hidruro de sodio (0,125 g, 3,13 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,6 g, 2,08 mmol) (disuelto en THF 20 ml) a 0 °C, luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de eso, se añadió cloruro de tosilo (1,19 g, 6,25 mmol) a 0 °C gota a gota

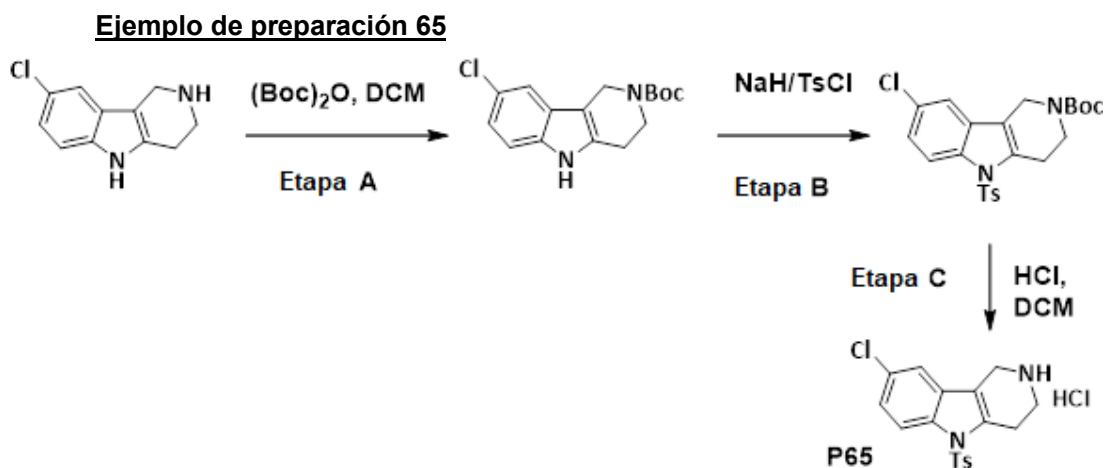
(disuelto en THF 20 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, el sólido formado se filtró y se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (0,550 g, 57 %) como un sólido blanco.

MS: 341,1 (M+H)⁺-Boc.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,91 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 5,60 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,29-2,30 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

Etapa C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,55 g, 1,20 mmol) en DCM se agregó HCl 4M (4 ml) en dioxano a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se filtró con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,40 g, 85,9 %).



Etapa A

A una solución agitada de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (1 g, 4,84 mmol) en DCM (20 ml) se agregaron TEA (2,02 ml, 14,5 mmol) y anhídrido BOC (1,67 ml, 7,26 mmol) a 0 °C, luego se agitó a 25 °C durante 12 h. Después de completar la reacción por TLC, se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción usando DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de salmuera, se concentró para obtener terc-butil 8-cloro-1,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-b]indol-2-carboxilato (1 g, 66,5 %) como un sólido blanco.

MS: 305,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,12 (bs, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,68 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 1,96, 8,52 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,64 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 5,32 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapla B

A una suspensión de hidruro de sodio (0,096 g, 2,42 mmol) en THF (10 ml) enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,5 g, 1,61 mol) (disuelto en THF 20 ml) a 0 °C, luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de eso, se añadió cloruro de tosilo (0,921 g, 48,3 mol) gota a gota a 0 °C (disuelto en THF 20 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando éter pet en acetato de etilo (75:25) para obtener 8-cloro-5-(*p*-tolilsulfonil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de terc-butilo (0,450 g, 60 %) como un sólido blanco.

MS: 361,1 (M+H)⁺-Boc.

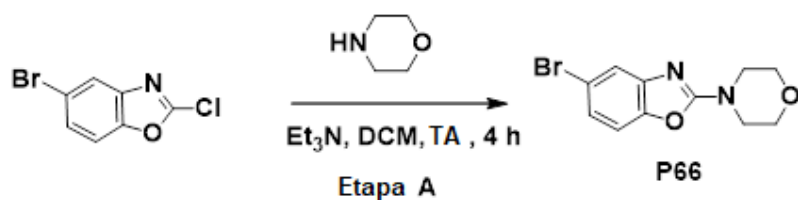
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,05 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,16 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 7,35-7,36 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 5,60 Hz, 2H), 3,08 (bs, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Etapla C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,45 g, 0,97 mol) en DCM se añadió HCl 4M (3 ml) en dioxano a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se concentró con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,32 g, 91 %). El producto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 361,1 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 66

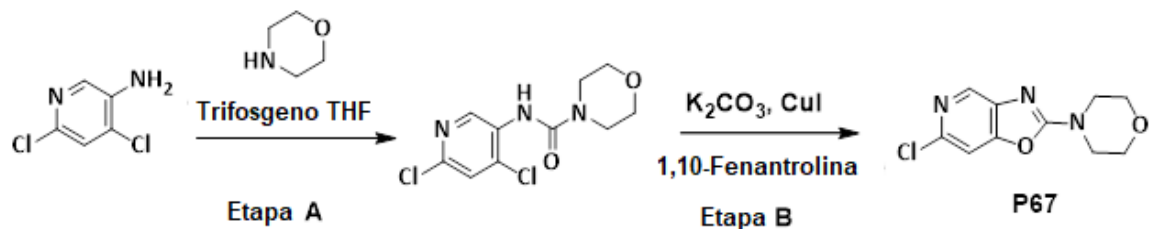


Etapa A

A una solución de 5-bromo-2-clorobenzo[d]oxazol (1 g, 4,30 mmol) en DCM seco (10 ml) a 0 °C, se agregaron morfolina (0,56 g, 6,42 mmol) y Et₃N (1,7 ml, 12,9 mmol) y se agitó a 25 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Se trituró con éter dietílico (100 ml), se filtró, se lavó con éter dietílico (5 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,85 g, 71 %) como un sólido blancuzco.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,48 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,58-3,59 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 67



Etapa A

A una solución agitada de 4,6-dicloropiridin-3-amina (2,5 g, 15,3 mmol) en THF (50 ml) se añadió trifosgeno (4,55 g, 15,3 mol) en THF gota a gota seguido de la adición de TEA (4,28 ml, 30,7 mol) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadieron tolueno (50 ml) y morfolina (1,34 g, 15,3 mmol) y se calentó a 110 °C durante 12 h. Después de verificar esa TLC, el bruto se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando éter pet: acetato de etilo (20:80) para obtener N-(4,6-dicloro-3-piridil)morfolina-4-carboxamida (3,0 g, 70,1 %) como un sólido blanco.

MS: 276,0 (M+H)⁺.

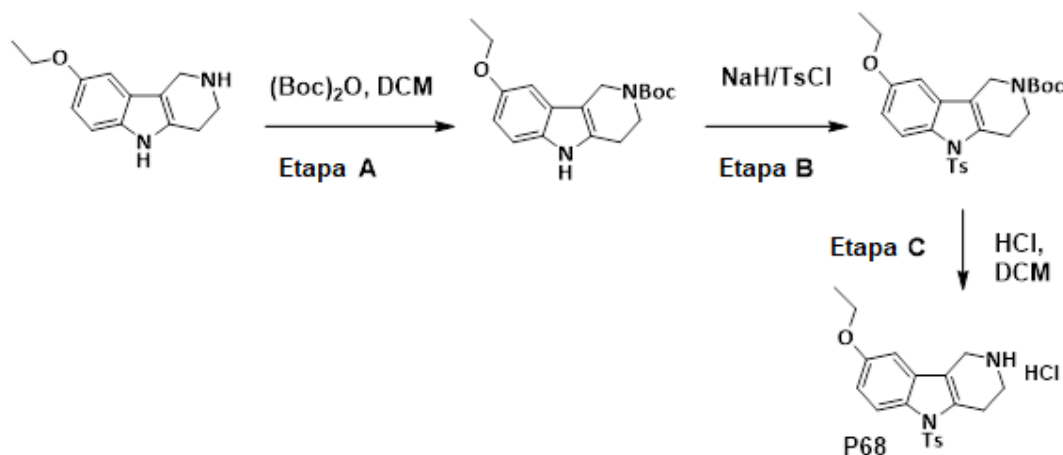
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,55 (s, 1H), 8,38-8,40 (m, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H), 3,57-3,58 (m, 4H), 3,40-3,42 (m, 4H).

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (3,0 g, 10,8 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (10,5 g, 32,4 mol), 1,10-fenantrolina (0,972 g, 5,40 mol) y yoduro de cobre (1,03 g, 5,40 mol), luego se calentó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con DCM/MeOH, se concentró y el producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente EtOAc/hexano (40/60) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,150 g, bruto). El producto bruto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 240,1 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 68



Etapa A

A una solución agitada de 8-etoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (1 g, 4,62 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron TEA (1,97 mL, 13,87 mmol) y anhídrido BOC (1,5 mL, 6,93 mmol) a 0 °C, luego se agitó a 25 °C durante 12 h. Después de completar la reacción por TLC, se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción usando DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de salmuera, se concentró y se lavó con hexano para obtener 8-etoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 54 %) como un sólido marrón.

MS: 317,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,69 (bs, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,68 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,66 (t, *J* = 6,76 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,97-3,99 (m, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,48 Hz, 2H), 2,74 (bs, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (t, *J* = 6,84 Hz, 3H).

Etapas B

A una suspensión de hidruro de sodio (0,136 g, 2,84 mmol) en THF (5 mL) se añadió gota a gota el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,3 g, 0,95 mmol) (disuelto en THF 10 mL) a 0 °C, luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de eso se añadió cloruro de tosilo (0,27 g, 1,42 mmol) a 0 °C gota a gota (disuelto en THF 10 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, el sólido formado se filtró y se lavó con agua y se secó para obtener terc-butil 8-etoxi-5-tosil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato (0,32 g, 72 %) como un sólido blanco. El producto se usó como tal para la siguiente etapa.

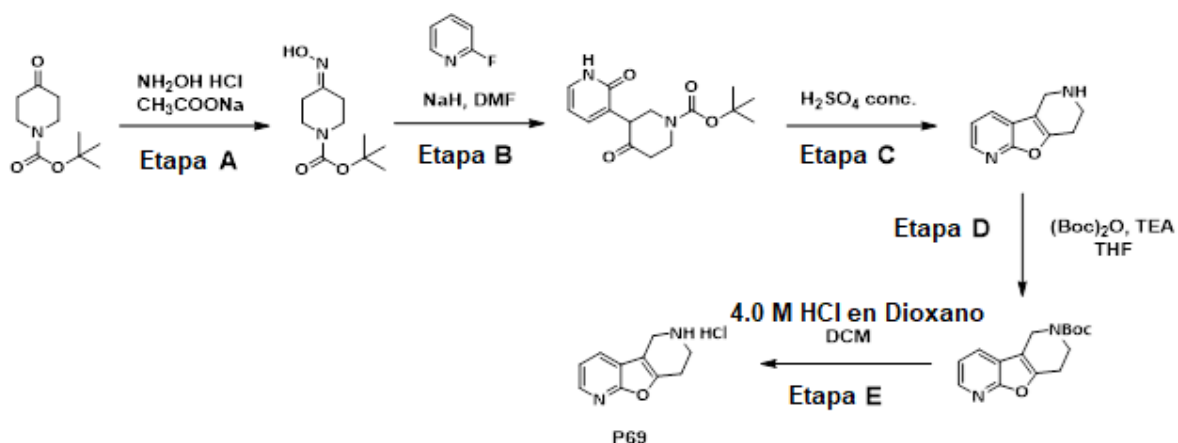
MS: 371,2 (M+H)⁺-Boc.

Etapas C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,32 g, 0,68 mmol) en DCM se agregó HCl 4M (4 mL) en dioxano a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente y se filtró con dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0,13 g, 56 %). El producto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 371,2 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 69



Etapa A

A una solución agitada de terc-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (10,00 g, 0,0502 mol) en etanol (100 ml) se agregaron hidrocloreuro de hidroxilamina (6,98 g, 0,100 mol) y CH_3COONa (8,23 g, 0,100 mol), luego se calentó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción por LCMS, la mezcla de reacción se concentró y al material bruto se añadió agua (100 ml) seguido de extracción usando diclorometano (250 ml). La capa orgánica se concentró y el producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (Biotage) usando 18-30 % de acetato de etilo en éter pet para obtener terc-butil-4-(hidroxiimino)piperidina-1-carboxilato (5 g, 46,4 %) como un sólido blanco.

MS: 159,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺- t-butilo

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,45 (s, 1H), 3,33-3,36 (m, 4H), 2,42-2,44 (m, 2H), 2,20-2,22 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa B

A una suspensión de hidruro de sodio (0,268 g, 7,00 mmol) en DMF (3 mL) se añadió gota a gota el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,500 g, 2,33 mmol) (disuelto en DMF 5 mL) a 0 °C, luego se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Después de eso, se añadió gota a gota 2-fluoropiridina (0,340 g, 3,50 mmol) a 0 °C (disuelto en DMF 2 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, seguido de extracción con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para obtener 4-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, bruto) como un

sólido marrón claro. El producto bruto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 293,2 (M+H)⁺.

Etapas C

Una suspensión del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,5 g, 1,71 mmol) en H₂SO₄ concentrado (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después de eso, se verificó la LCMS que indicaba solo material de partida, luego la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después de eso, se verificó la LCMS que indicaba 80 % de masa del producto. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a esto se añadió 10 % de acetonitrilo en agua (20,0 ml) y la mezcla de reacción se basificó usando K₂CO₃ sólido, luego el sólido se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (250 mg, bruto) como un aceite gomoso marrón. El producto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 175,1 (M+H)⁺.

Etapas D

A una agitación del compuesto del título de la Etapa C anterior (0,6 g, 3,15 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml), se añadieron TEA (1,32 ml, 9,46 mmol) y anhídrido BOC (0,869 ml, 3,78 mmol) a 0 °C, luego se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción por TLC, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por columna de gel de sílice (Biotage) usando 15-20 % de acetato de etilo en éter pet para obtener terc-butil-7,8-dihidrofuro [2, 3-b:4,5-c']dipiridina-6 (5H)-carboxilato (500 mg, 53 %) como un sólido blancuzco.

MS: 275,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,21-8,22 (m, 1H), 8,05-8,06 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,76 (t, *J* = 5,60 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 5,60 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

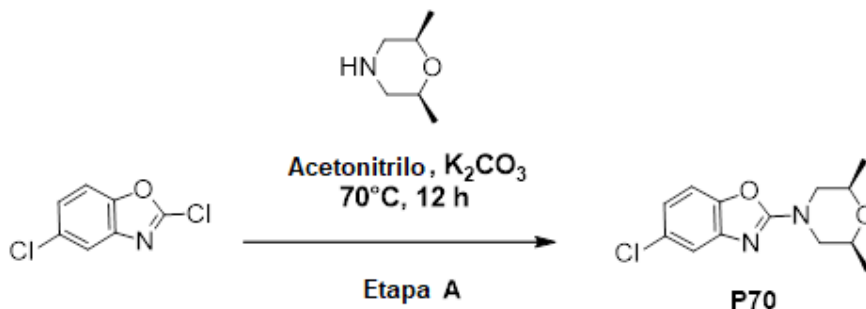
Etapas E

A una solución agitada del compuesto del título de la Etapa D anterior (0,5 g, 1,67 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (2 ml) a 0 °C, luego se agitó durante 2 h a 0 °C -20 °C. Después de completar la reacción por TLC y LCMS, la mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título (350

mg, cuantitativo) como un sólido blancuzco.

MS: 175,1 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 70



Etapa A

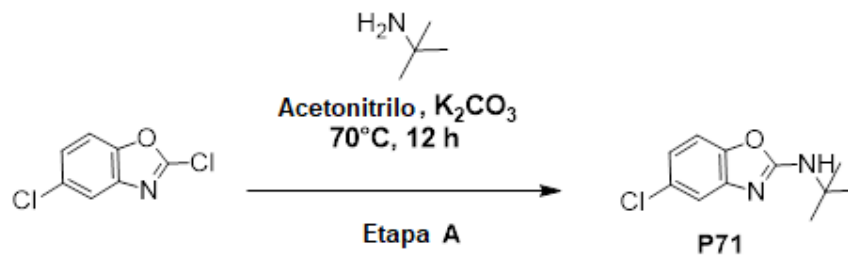
A una solución agitada de 2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (0,25 g, 0,0013 mol) en acetonitrilo (15 ml) se agregaron K₂CO₃ (0,55 g, 0,0040 mol) y (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (0,17 g, 0,0014 mol). Después de eso, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h.

Después de completar la reacción por TLC, a la mezcla de reacción se añadió DCM y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para obtener el compuesto del título (0,2 g, 56 %) como un sólido blanco.

MS: 267,0 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,43 (d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 7,04-7,04 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 13,16 Hz, 2H), 3,66-3,67 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 10,84 Hz, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,28 Hz, 6H).

Ejemplo de preparación 71



Etapa A

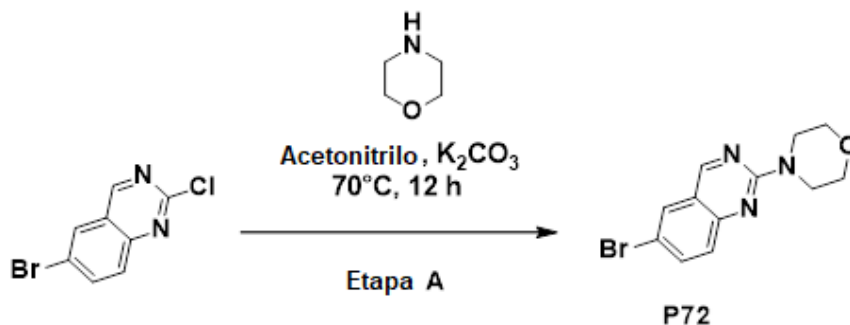
A una solución agitada de 2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (0,6 g, 0,0032 mol) en acetonitrilo (15 ml) se agregaron K_2CO_3 (1,32 g, 0,0096 mol) y terc-butil amina (0,255 g, 0,0035 mol). Después de eso, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h.

Después de completar la reacción por TLC, se añadieron a la mezcla de reacción DCM y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para obtener el compuesto del título (0,4 g, 55 %) como un sólido marrón.

MS: 225,0 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,97 (s, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 6,96-6,97 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo de preparación 72



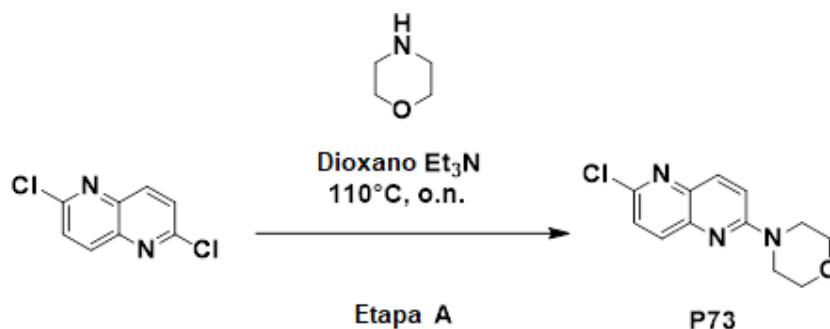
Etapa A

A una solución agitada de 6-bromo-2-cloroquinazolina (0,3 g, 1,234 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadieron K_2CO_3 (0,34 g, 2,467 mmol) y morfolina (0,17 g, 1,85 mmol). Después de eso, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h.

Después de completar la reacción por TLC, a la mezcla de reacción se añadieron DCM y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para obtener el compuesto del título (0,25 g, 69 %) como un sólido amarillo claro. El producto se usó como tal para la siguiente etapa.

MS: 294,0 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 73



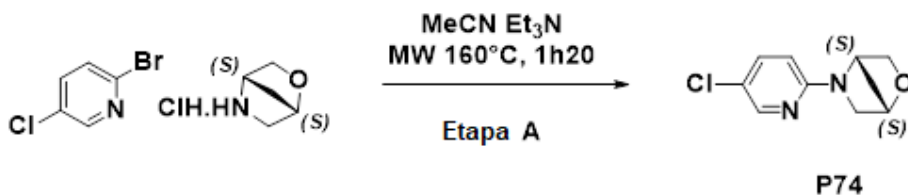
Etapa A

A una solución agitada de 2,6-dicloro-1,5-naftiridina (100 mg, 0,502 mmol) en dioxano (3 ml), se añadieron trietilamina (0,210 ml, 1,507 mmol) y morfolina (0,052 ml, 0,603 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C. Después de 4 h, la reacción no se completó, por lo tanto, se añadió trietilamina (0,210 ml, 1,507 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y luego se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto del título como un sólido beige (93 mg, 74 %).

MS: 250,02 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,05 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,71 (hept, *J* = 3,3, 2,6 Hz, 8H).

Ejemplo de preparación 74



Etapa A

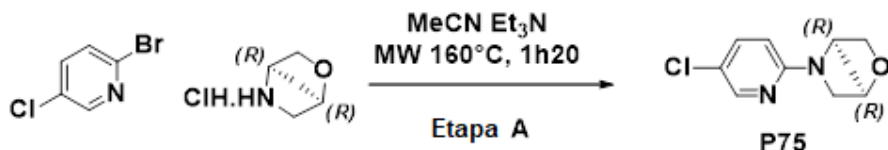
2-bromo-5-cloropiridina (200 mg, 1,039 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2,5 mL), a esto se agregaron clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (211 mg, 1,559 mmol) y trietilamina (0,362 mL, 2,60 mmol) y la suspensión se irradió en el microondas a 160 °C durante 1 h 20. La muestra se extrajo luego entre agua (20 ml) y

diclorometano (20 ml). La capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One con un gradiente de diclorometano/metanol (100/0 --> 90/10) para obtener el producto como un sólido beige (57 mg, 26 %).

MS: 211,03 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,06 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 10,1, 1,5 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,90 (dd, *J* = 9,7, 2,3 Hz, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 1H).

Ejemplo de preparación 75



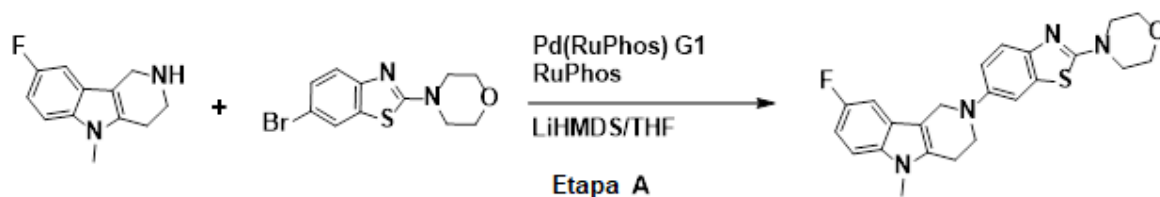
Etapa A

2-bromo-5-cloropiridina (200 mg, 1,039 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2,5 mL), a esto se añadieron clorhidrato de (1R, 4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (211 mg, 1,559 mmol) y trietilamina (0,362 mL, 2,60 mmol) y la suspensión se irradió en el microondas a 160 °C durante 1 h 20. La muestra se extrajo luego entre agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). La capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One con un gradiente de diclorometano/metanol (100/0 --> 90/10) para obtener el producto como un sólido beige (51 mg, 23 %).

MS: 211,04 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,06 (dd, *J* = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,63 - 6,50 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,75 (dd, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 10,1, 1,1 Hz, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 2H).

Ejemplo 1

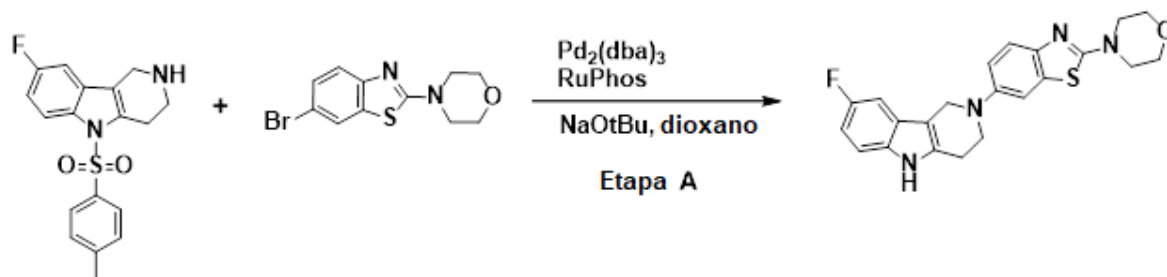


Etapa A

Al tetrahidrofurano desgasificado (5 ml) se le añadió aducto de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)-metil-*t*-butiléter (PdRuPhos G1) (0,017 g, 0,024 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPho) (0,011 g, 0,024 mmol), el compuesto del título del Ejemplo de preparación **2** (0,05 g, 0,024 mmol) y 4-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)morfolina disponible comercialmente (0,073 g, 0,029 mmol). Luego, se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS) en tetrahidrofurano (1 ml, 1 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó en Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice mediante un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de acetato de etilo/*n*-heptano (80/20 => 100/0) para proporcionar el compuesto del título (0,070 g, 69 %).

¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 6,94 (td, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,88 – 3,81 (m, 4H), 3,70 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,92 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H).

Ejemplo 2



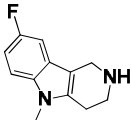
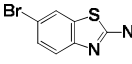
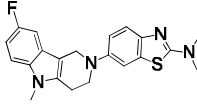
Etapa A

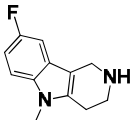
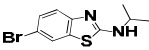
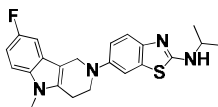
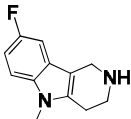
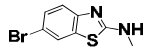
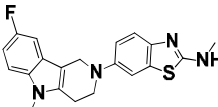
A una solución agitada del compuesto del título del Ejemplo de preparación 1 (0,150 g, 1 eq) en 1,4-dioxano seco (5 ml) se le agregó 4-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)morfolina (1 eq), terc-butoxido de sodio (3 eq) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos en atmósfera de N₂. A esta mezcla de reacción se le agregó Pd₂(dba)₃ (0,05 eq) y Ru-Phos (0,1 eq) y la mezcla se calentó hasta 100 °C hasta la finalización de la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **6** como se indica en la tabla 2.

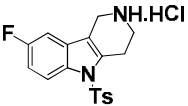
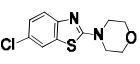
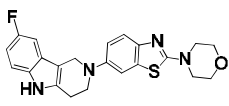
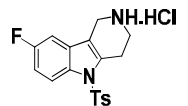
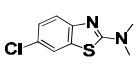
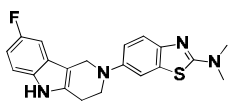
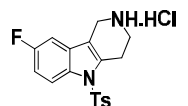
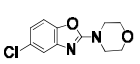
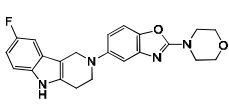
Ejemplos 3 a 96e

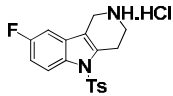
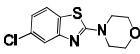
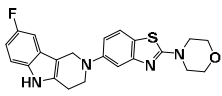
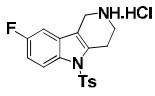
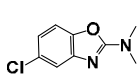
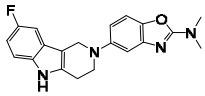
Siguiendo los procedimientos de acoplamiento de paladio como se describe en los Ejemplos **1** y **2**, excepto que se usan los derivados tricíclicos amino y bromo/cloro indicados en la tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos. Los Ejemplos **71** y **72** se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos de preparación **42** y **43**, respectivamente, seguidos del procedimiento de desprotección descrito en el Ejemplo **97**.

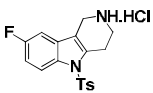
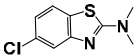
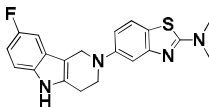
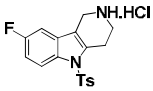
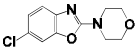
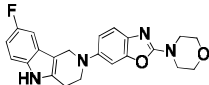
Tabla 2

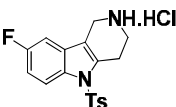
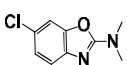
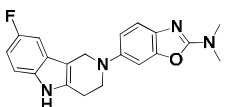
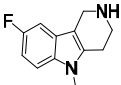
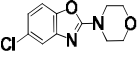
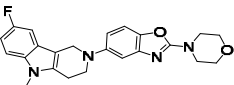
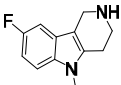
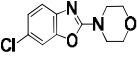
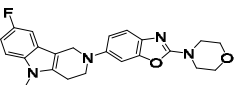
Ejemplo	Derivado amino tricíclico	Derivado de bromo o cloro	Producto	1. Rendimiento 2. ¹ H-NMR 3. MH ⁺ (ESI) 4. Procedimiento de síntesis
3				1. 63 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ = 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 3H), 6,93 (td, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 4,47 – 4,20 (m, 2H), 3,68 (t, <i>J</i> =

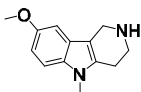
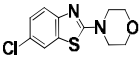
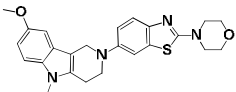
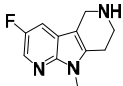
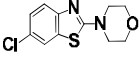
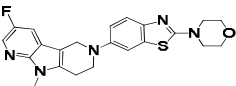
				5,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,19 (s, 6H), 2,92 (dq, $J = 5,3, 2,9, 1,7$ Hz, 2H). 4. Ejemplo 1
4				1. 49 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 7,59 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,26 (dd, $J = 9,3, 2,1$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,92 (td, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,05 – 3,80 (m, 1H), 3,63 (d, $J = 4,3$ Hz, 5H), 2,99 – 2,79 (m, 2H), 1,19 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). 4. Ejemplo 1
5				1. 33 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Cloroform-}d$) $\delta =$ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 7,15 (ddd, $J = 12,9, 9,1, 2,5$ Hz, 2H), 6,96 (td, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,41 (t, $J = 1,7$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (s,

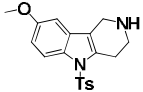
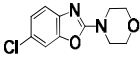
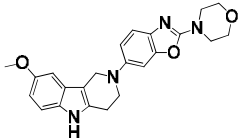
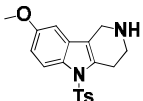
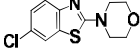
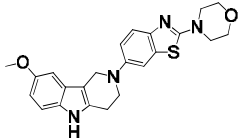
				3H), 2,94 (dd, $J = 6,5, 4,7$ Hz, 2H). 4. Ejemplo 1
6				1. 20 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 10,96$ (s, 1H), 7,51-7,51 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,88-6,88 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,73 (t, $J = 5,20$ Hz, 4H), 3,63 (t, $J = 5,60$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 4,80$ Hz, 4H), 2,90 (s, 2H). 3. 410,5 4. Ejemplo 2
7				1. 16 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 10,95$ (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 2H), 7,07-7,09 (m, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,90 (s, 2H). 3. 367,5 4. Ejemplo 2
8				1. 24 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$

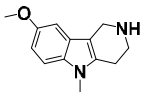
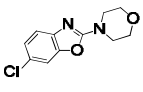
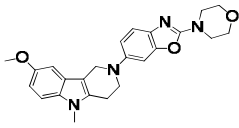
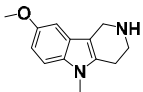
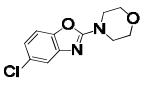
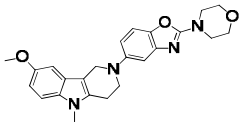
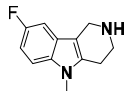
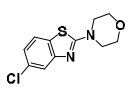
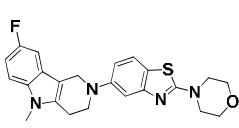
				7,29-7,23 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,73-3,71 (m, 4H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,56 (t, $J = 9,2$ Hz, 4H), 2,88-2,87 (m, 2H). 3. 393,4 4. Ejemplo 2
9				1. 20 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 10,95 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 3,52 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 2,40, 8,80$ Hz, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74-3,68 (m, 6H), 3,51 (t, $J = 4,80$ Hz, 4H), 2,88 (t, $J = 4,80$ Hz, 2H). 3. 409,5 4. Ejemplo 2
10				1. 12 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 10,95 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 3,52 (t, $J = 8,92$

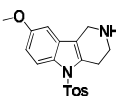
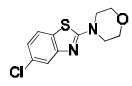
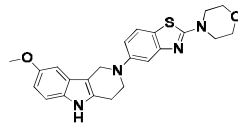
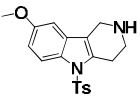
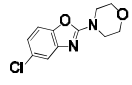
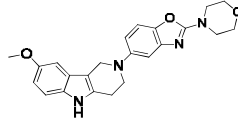
				Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,61 (t, J = 4,72 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 1,24 Hz, 6H), 2,88 (s, 2H). 3. 351,4 4. Ejemplo 2
11				1. 32 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,95 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 3,52 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,44 Hz, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,89 (d, J = 5,00 Hz, 2H). 3. 367,5 4. Ejemplo 2
12				1. 27 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,96 (s, 1H), 7,29-7,18 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 2,08, 8,58 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 2,32 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,12 (t, J = 5,00 Hz, 4H), 3,62 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 4,52 Hz, 4H),

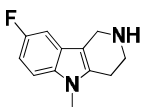
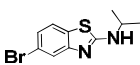
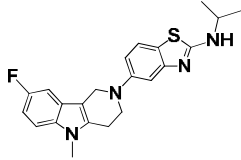
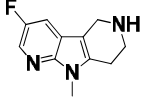
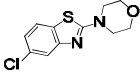
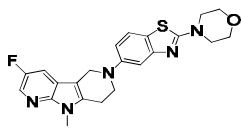
				2,89 (t, $J = 5,16$ Hz, 2H). 3. 393,4 4. Ejemplo 2
13				1. 28 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 10,94 (s, 1H), 7,28-7,11 (m, 4H), 6,92-6,84 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,12 (d, $J = 2,00$ Hz, 6H), 2,88 (s, 2H). 3. 351,4 4. Ejemplo 2
14				1. 22 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 7,42-7,39 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,72-3,71 (m, 4H), 3,67-3,64 (m, 5H), 3,57-3,57 (m, 4H), 2,90-2,98 (m, 2H). 3. 407,5 4. Ejemplo 2
15				1. 30 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 7,42-7,39 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H),

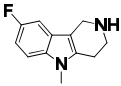
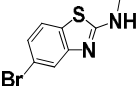
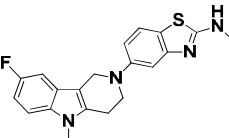
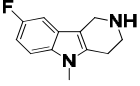
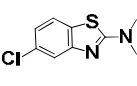
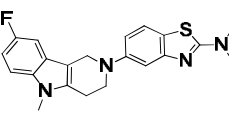
				7,22-7,18 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,72- 3,64 (m, 9H), 3,53- 3,50 (m, 4H), 2,91- 2,89 (m, 2H). 3. 407,5 4. Ejemplo 2
16				1. 33 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,73 (m, 4H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,49-3,48 (m, 4H), 2,91-2,89 (m, 2H). 3. 435,6 4. Ejemplo 2
17				1. 18 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,16 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,78-3,74 (m,

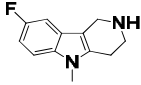
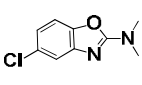
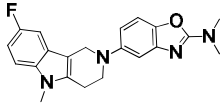
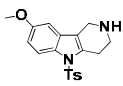
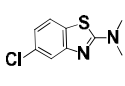
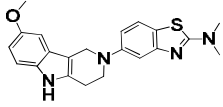
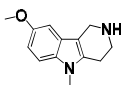
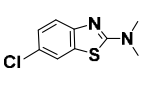
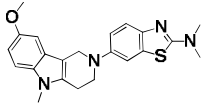
				7H), 3,64-3,61 (m, 5H), 3,04-3,02 (m, 4H), 2,89-2,87 (m, 2H). 3. 424,5 4. Ejemplo 2
18				1. 45 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,20-7,16 (m, 3H), 7,00-7,00 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,61 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,54-3,51 (m, 4H), 2,86-2,88 (m, 2H). 3. 405,5 4. Ejemplo 2
19				1. 38 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,73-3,77 (m, 7H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (s, 4H), 2,88 (s, 2H). 3. 421,5

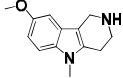
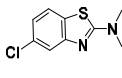
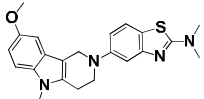
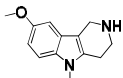
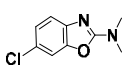
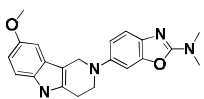
				4. Ejemplo 2
20				1. 13 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,28 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 6,71-6,74 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63-3,72 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,53 (m, 4H), 2,86-2,87 (m, 2H). 3. 419,0 4. Ejemplo 2
21				1. 15 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,24-7,29 (m, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,71-6,79 (m, 2H), 4,32 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (bs, 4H), 3,64 (bs, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (bs, 4H), 2,86 (bs, 2H). 3. 419,0 4. Ejemplo 2
22				1. 24 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,58 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,32-7,41 (m,

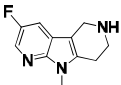
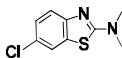
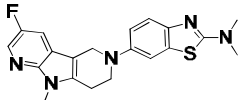
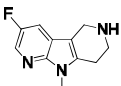
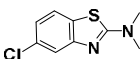
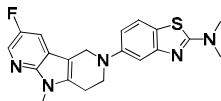
				2H), 7,18 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 4,39 (bs, 2H), 3,71-3,73 (m, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,49-3,51 (m, 4H), 2,87-2,89 (m, 2H). 3. 422,8 4. Ejemplo 2
23				1. 13 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 10,65 (bs, 1H), 7,58 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,68$ Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,64$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,76$ Hz, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68-3,77 (m, 6H), 3,50 (bs, 4H), 2,86 (bs, 2H). 3. 420,8 4. Ejemplo 2
24				1. 16 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 10,65 (bs, 1H), 7,26 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,79 (dd, $J = 2,40, 8,80$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 2,00$ Hz,

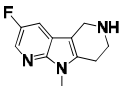
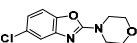
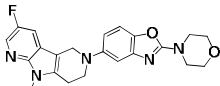
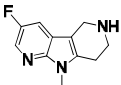
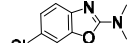
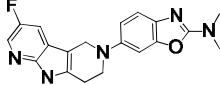
				1H), 4,31 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 4H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,55-3,57 (m, 4H), 2,84-2,86 (m, 2H). 3. 405,2 4. Ejemplo 2
25				1. 42 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ = 7,46 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (ddd, <i>J</i> = 18,8, 8,9, 2,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 3,77 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,94 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 1,35 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H). 4. Ejemplo 1
26				1. 13 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8,16 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 4,40 (bs, 2H), 3,68-3,76 (m,

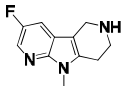
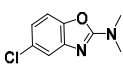
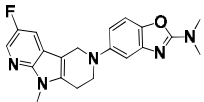
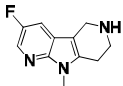
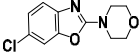
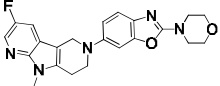
				9H), 3,50-3,51 (m, 4H), 2,93-2,95 (m, 2H). 3. 424,0 4. Ejemplo 2
27				1. 40 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ = 7,48 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,47 (t, <i>J</i> = 1,6 Hz, 2H), 3,78 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,95 (tt, <i>J</i> = 5,7, 1,8 Hz, 2H). 4. Ejemplo 1
28				1. 39 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 7,52-7,55 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 2,04 Hz, 1H), 6,87-6,95 (m, 2H), 4,38 (bs, 2H), 3,72-3,73 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 2,89 (bs, 2H). 3. 381,2 4. Ejemplo 2

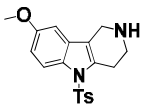
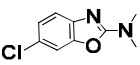
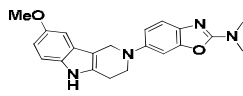
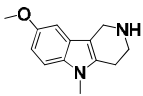
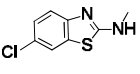
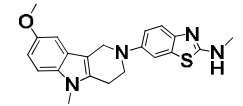
29				1. 17 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,38-7,42 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,62-3,64 (m, 5H), 3,10 (s, 6H), 2,87-2,89 (m, 2H). 3. 365,0 4. Ejemplo 2
30				1. 15 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,65 (bs, 1H), 7,54 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 2,00, 8,60 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66-3,69 (m, 2H), 3,11 (s, 6H), 2,84-2,86 (m, 2H). 3. 379,0 4. Ejemplo 2
31				1. 27 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,49 (d, J = 2,40 Hz,

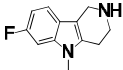
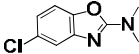
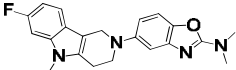
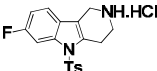
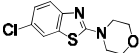
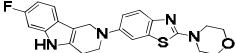
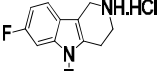
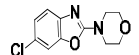
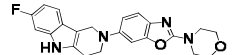
				1H), 7,34 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 4,32 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,60-3,64 (m, 5H), 3,10 (s, 6H), 2,87-2,90 (m, 2H). 3. 393,0 4. Ejemplo 2
32				1. 21 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 7,53 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 4,38 (bs, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 2,87 (bs, 2H). 3. 393,0 4. Ejemplo 2
33				1. 28 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 7,28 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,04 (d, $J =$

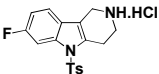
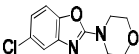
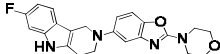
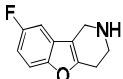
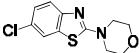
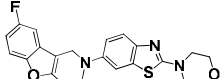
				2,40 Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,40, 8,60$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,80, 8,60$ Hz, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,08 (s, 6H), 2,86-2,89 (m, 2H). 3. 377,2 4. Ejemplo 2
34				1. 16 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 8,16 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 2,60, 9,58$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 2,32, 8,82$ Hz, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,96 (bs, 2H). 3. 382,3 4. Ejemplo 2
35				1. 27 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 8,16 (d, $J = 1,72$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,52, 9,60$ Hz, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 1,96$ Hz,

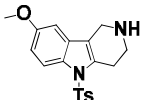
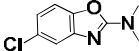
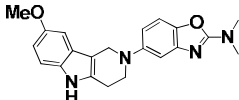
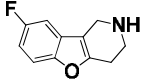
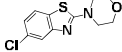
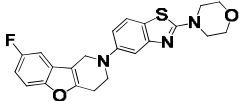
				1H), 6,89 (dd, J = 1,96, 8,58 Hz, 1H), 4,40 (bs, 2H), 3,75-3,76 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 2,94-2,96 (m, 2H). 3. 382,0 4. Ejemplo 2
36				1. 13 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,15-8,16 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 2,72, 9,54 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,05 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,40, 8,76 Hz, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,67-3,73 (m, 9H), 3,55-3,57 (m, 4H), 2,94-2,97 (m, 2H). 3. 408,0 4. Ejemplo 2
37				1. 22 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,16 (bs, 1H), 7,82 (dd, J = 2,80, 9,40 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,00, 8,60 Hz, 1H), 4,33 (bs, 2H), 3,69 (s, 3H),

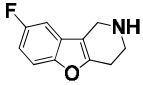
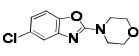
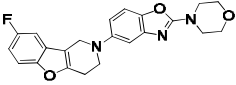
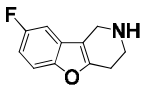
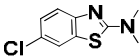
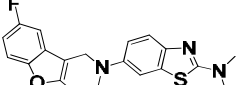
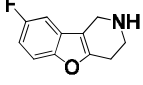
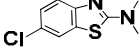
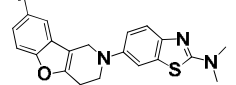
				3,65-3,67 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,95-2,97 (m, 2H). 3. 366,0 4. Ejemplo 2
38				1. 19 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,15-8,16 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 2,80, 9,60 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,80, 8,60 Hz, 1H), 4,33 (bs, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,67 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,94-2,97 (m, 2H). 3. 366,0 4. Ejemplo 2
39				1. 13 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,15-8,16 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 2,40, 9,60 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 2,00, 8,60 Hz, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,66-3,73 (m, 9H), 3,51-3,54 (m, 4H), 2,95-2,97 (m, 2H). 3. 408,0

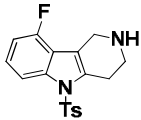
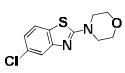
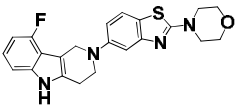
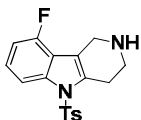
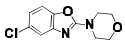
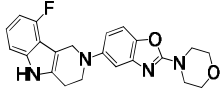
				4. Ejemplo 2
40				1. 12 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,66 (bs, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,00 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 2,40, 8,68 Hz, 1H), 4,30 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,86 (bs, 2H). 3. 363,2 4. Ejemplo 2
41				1. 15 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Cloroformo-}d$) δ = 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,44 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 4H), 2,93 (td, J = 5,6, 2,7 Hz, 3H). 4. Ejemplo 1

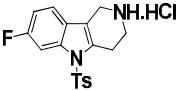
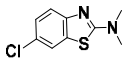
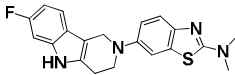
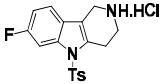
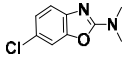
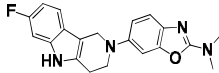
42				1. 11 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,46-7,50 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 4,33 (bs, 2H), 3,61-3,65 (m, 5H), 3,10 (s, 6H), 2,88-2,89 (m, 2H). 3. 365,2 4. Ejemplo 2
43				1. 14 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,96 (bs, 1H), 7,37-7,51 (m, 3H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,84-6,83 (m, 1H), 4,35 (bs, 2H), 3,73 (bs, 4H), 3,61 (bs, 2H), 3,48 (bs, 4H), 2,89 (bs, 2H). 3. 409,0 4. Ejemplo 2
44				1. 19 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,81-

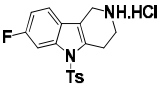
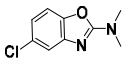
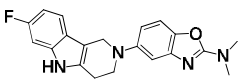
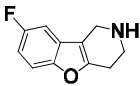
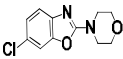
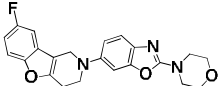
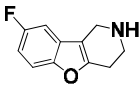
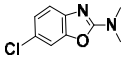
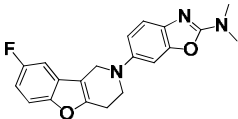
				6,97 (m, 2H), 4,33 (bs, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 4H), 2,87-2,88 (m, 2H). 3. 393,2 4. Ejemplo 2
45				1. 15 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,94 (bs, 1H), 7,4-7,45 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 2H), 6,77-6,85 (m, 2H), 4,33 (bs, 2H), 3,72 (bs, 4H), 3,56-3,61 (m, 6H), 2,86 (bs, 2H). 3. 393,2 4. Ejemplo 2. El Ejemplo 45 también se puede preparar mediante el procedimiento informado en el Ejemplo de preparación 33 y el Ejemplo 97.
46				1. 23 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,53-7,57 (m, 2H), 7,33-7,43 (m, 2H),

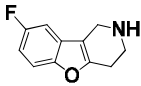
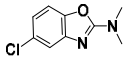
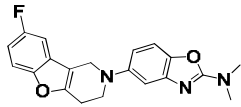
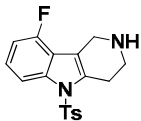
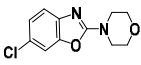
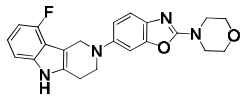
				7,06-7,14 (m, 2H), 4,32 (bs, 2H), 3,67- 3,74 (m, 6H), 3,47- 3,50 (m, 4H), 2,93- 2,96 (m, 2H). 3. 410,0 4. Ejemplo 2
47				1. 15 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 10,64 (bs, 1H), 7,16- 7,24 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,66-6,74 (m, 2H), 4,31 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59- 3,61 (m, 2H), 3,11 (s, 6H), 2,84-2,86 (m, 2H). 3. 363,3 4. Ejemplo 2
48				1. 12 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 7,61 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,20-7,21 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,72-3,76 (m, 6H), 3,50-3,52 (m, 4H), 2,91-2,93 (m, 2H). 3. 410,0 4. Ejemplo 2

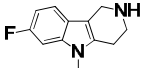
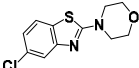
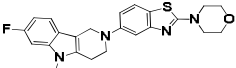
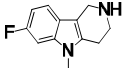
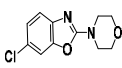
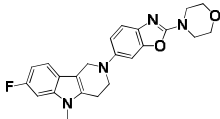
49				1. 10 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,54-7,57 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,66-3,73 (m, 6H), 3,56-3,58 (m, 4H), 2,91-2,93 (m, 2H). 3. 394,2 4. Ejemplo 2
50				1. 23 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,54-7,58 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,09-7,10 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 2,40, 9,00 Hz, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,93-2,95 (m, 2H). 3. 368,0 4. Ejemplo 2
51				1. 5 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,54-7,57 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,40 Hz,

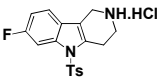
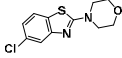
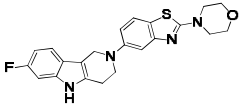
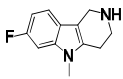
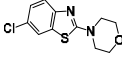
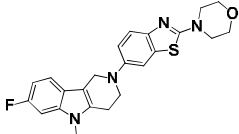
				1H), 7,42 (dd, J = 2,80, 9,00 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 4,30 (bs, 2H), 3,65-3,67 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,93-2,94 (m, 2H). 3. 368,0 4. Ejemplo 2
52				1. 14 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11,19 (bs, 1H), 7,60 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,13-7,14 (m, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,71-6,76 (m, 1H), 4,50 (bs, 2H), 3,70-3,73 (m, 6H), 3,51-3,52 (m, 4H), 2,89-2,88 (m, 2H). 3. 409,0 4. Ejemplo 2
53				1. 8 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11,17 (bs, 1H), 7,27 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 6,70-6,78 (m, 2H), 4,44 (bs, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H),

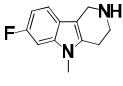
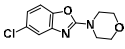
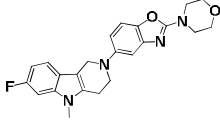
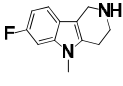
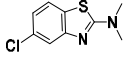
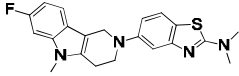
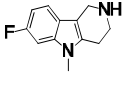
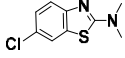
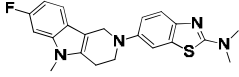
				3,61-3,63 (m, 2H), 3,56-3,57 (m, 4H), 2,86-2,88 (m, 2H). 3. 393,0 4. Ejemplo 2
54				1. 23 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10,96 (bs, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 6,81-6,86 (m, 1H), 4,33 (bs, 2H), 3,59-3,60 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,87-2,89 (m, 2H). 3. 367,0 4. Ejemplo 2
55				1. 20 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10,95 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,40 Hz, 1H), 3,52 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 2,40 Hz, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,59 (t, <i>J</i> = 5,60 Hz, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,86 (t, <i>J</i> = 5,20 Hz, 2H). 3. 351,1

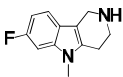
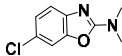
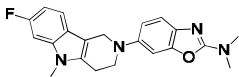
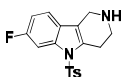
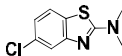
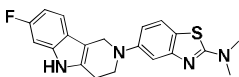
				4. Ejemplo 2
56				1. 27 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,59 (bs, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,85-2,87 (m, 2H). 3. 351,0 4. Ejemplo 2
57				1. 16 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,32 (bs, 2H), 3,60 (bs, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,85-2,87 (m, 2H). 3. 351,0 4. Ejemplo 2
58				1. 7 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,54-7,58 (m, 1H),

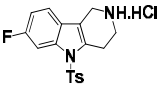
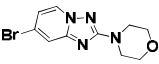
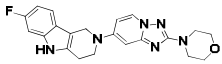
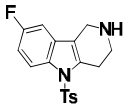
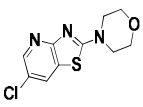
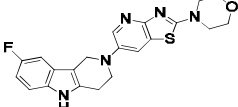
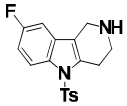
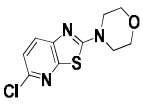
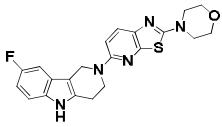
				7,43 (dd, $J = 2,80$, 8,80 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,96 (dd, $J = 2,00$, 8,60 Hz, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,66-3,73 (m, 6H), 3,52-3,55 (m, 4H), 2,90-2,93 (m, 2H). 3. 394,0 4. Ejemplo 2
59				1. 16 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 7,54-7,58 (m, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,40$, 8,80 Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 6,93 (dd, $J = 2,00$, 8,40 Hz, 1H), 4,29 (bs, 2H), 3,64-3,67 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,92-2,93 (m, 2H). 3. 352,0 4. Ejemplo 2
60				1. 16 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 7,54-7,57 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 1,60$, 8,60 Hz, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H),

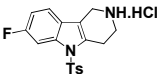
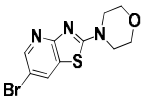
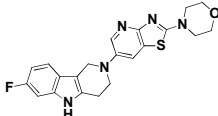
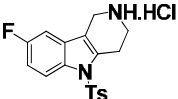
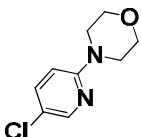
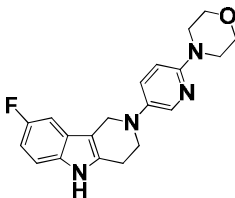
				6,73-6,75 (m, 1H), 4,30 (bs, 2H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,11 (s, 6H), 2,92-2,93 (m, 2H). 3. 352,0 4. Ejemplo 2
61				1. 16 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 10,96 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,00 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 9,20 Hz, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,73 (t, <i>J</i> = 5,20 Hz, 4H), 3,63 (t, <i>J</i> = 5,60 Hz, 2H), 3,48 (t, <i>J</i> = 4,80 Hz, 4H), 2,90 (s, 2H). 3. 423,2 4. Ejemplo 2
62				1. 23 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 7,47-7,50 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,95-6,97 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,72 (t, <i>J</i> = 5,20 Hz, 4H), 3,65 (t, <i>J</i> = 5,60 Hz,

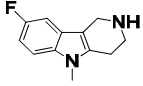
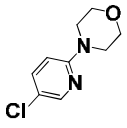
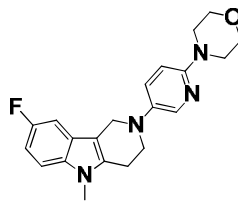
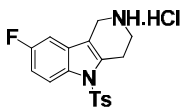
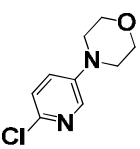
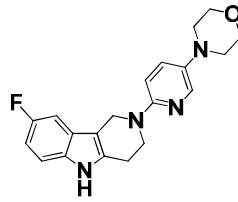
				2H), 3,62 (s, 3H), 3,52 (t, $J = 4,40$ Hz, 4H), 2,89 (t, $J =$ Hz, 2H). 3. 407,2 4. Ejemplo 2
63				1. 35 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 10,95 (bs, 1H), 7,58 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 4,39 (bs, 2H), 3,68-3,72 (m, 6H), 3,51-3,52 (m, 4H), 2,86 (bs, 2H). 3. 409,0 4. Ejemplo 2
64				1. 21 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 7,51 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,83-6,69 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,72 (t, $J = 5,20$ Hz, 4H), 3,65 (t, $J = 5,60$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H),

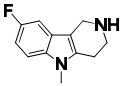
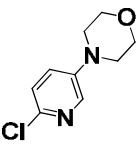
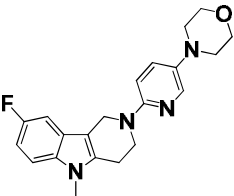
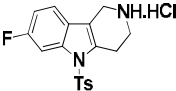
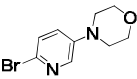
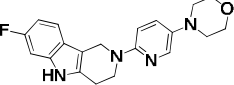
				3,47 (t, $J = 4,80$ Hz, 4H), 2,90 (s, 2H). 3. 423,3 4. Ejemplo 2
65				1. 40 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 7,47-7,51 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,64-3,66 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,56-3,57 (m, 4H), 2,80-2,88 (m, 2H). 3. 407,2 4. Ejemplo 2
66				1. 24 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta =$ 7,50-7,55 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 4,40 (bs, 2H), 3,71-3,72 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 2,88 (bs, 2H). 3. 381,2 4. Ejemplo 2
67				1. 23 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400

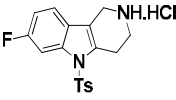
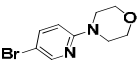
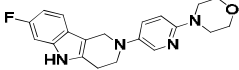
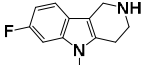
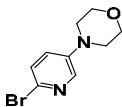
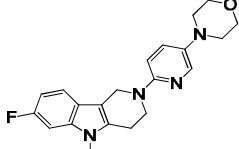
				MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 7,46-7,50 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,64-3,65 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 2,88-2,91 (m, 2H). 3. 381,2 4. Ejemplo 2
68				1. 34 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 7,46-7,50 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,16 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,52 Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 4,33 (bs, 2H), 3,62-3,64 (m, 5H), 3,09 (s, 6H), 2,88-2,90 (m, 2H). 3. 365,1 4. Ejemplo 2
69				1. 10 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 10,96 (bs, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 1,60 Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 4,38 (bs, 2H), 3,66-3,69 (m, 2H), 3,12 (s,

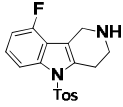
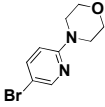
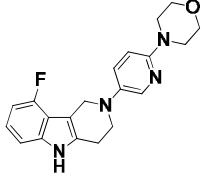
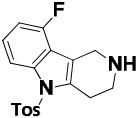
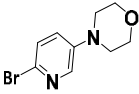
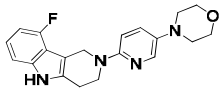
				6H), 2,87 (bs, 2H). 3. 367,2 4. Ejemplo 2
70				1. 15 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 11,02 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 7,56 Hz, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,80-3,82 (m, 2H), 3,68-3,70 (m, 4H), 3,37-3,40 (m, 4H), 2,90 (t, <i>J</i> = 4,72 Hz, 2H). 3. 392,17 4. Ejemplo 2
71				1. 27 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10,98 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (t, 4H), 3,67 (t, 2H), 3,55 (t, 4H), 2,91 (t, 2H). 3. 410,15.
72				1. 34 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10,98 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,27 (dt, 2H),

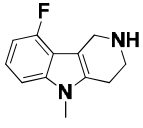
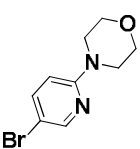
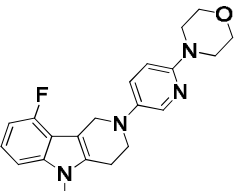
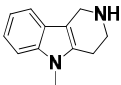
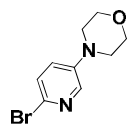
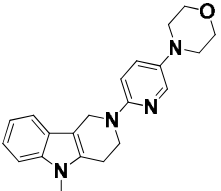
				6,98 (d, 1H), 6,86 (td, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,73 (t, 4H), 3,48 (t, 4H), 2,89 (t, 2H). 3. 410,16.
73				1. 17 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10,99 (bs, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 2,68 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,68 Hz, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 6,82-6,82 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,73-3,74 (m, 4H), 3,64-3,66 (m, 2H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,90 (bs, 2H). 3. 410,1. 4. Ejemplo 2
74				1. 25 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10,95 (bs, 1H), 8,00-8,02 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 6,79-6,87 (m, 2H), 4,24-4,26 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 4H).

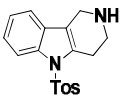
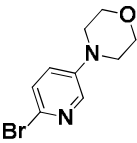
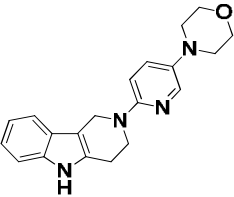
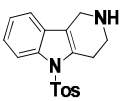
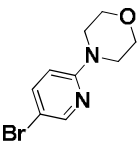
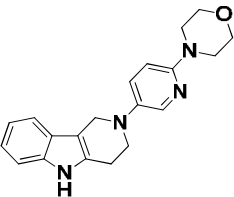
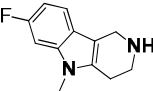
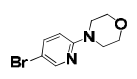
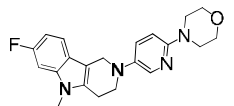
				(m, 2H), 3,29-3,36 (m, 4H), 2,50-2,52 (m, 2H). 3. 353,0 4. Ejemplo 2
75				1. 19 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 7,86-7,87 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 2,40, 10,00 Hz, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 4,31 (bs, 2H), 3,58-3,73 (m, 9H), 3,36-3,43 (m, 4H), 2,90 (bs, 2H). 3. 367,0 4. Ejemplo 2
76				1. 11 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10,95 (bs, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 9,08 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,88 Hz, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 4,54 (bs, 2H), 3,86-3,89 (m, 2H), 3,73 (bs, 4H), 2,98 (bs, 4H), 2,85 (bs, 2H). 3. 353,0

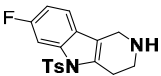
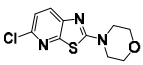
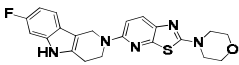
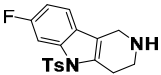
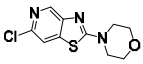
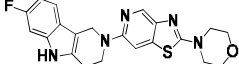
77				4. Ejemplo 2 1. 12 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 7,87 (d, <i>J</i> = 3,20 Hz, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 4,57 (bs, 2H), 3,91-3,94 (m, 2H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,96-2,98 (m, 4H), 2,87-2,89 (m, 2H). 3. 367,0 4. Ejemplo 2
78				1. 29 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 10,94 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 3,60 Hz, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 3,12 (d, <i>J</i> = 12,40 Hz, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,89 (t, <i>J</i> = 7,60 Hz, 2H), 3,73 (t, <i>J</i> = 6,00 Hz, 4H), 2,97 (t, <i>J</i> = 6,00 Hz, 4H). 3. 353,2 4. Ejemplo 2

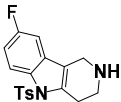
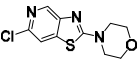
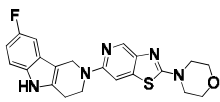
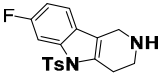
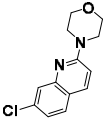
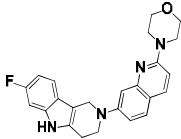
79				1. 25 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,94 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 1H), 6,79-6,85 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,20 Hz, 4H), 3,51 (t, J = 5,20 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 4,80 Hz, 4H), 2,84 (s, 2H). 3. 353,2 4. Ejemplo 2
80				1. 27 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,87 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 6,83-6,83 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,90-3,91 (m, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 2,96-2,97 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 1,08-1,10 (m, 2H). 3. 367,1 4. Ejemplo 2

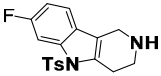
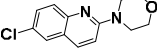
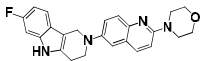
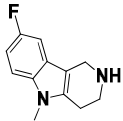
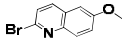
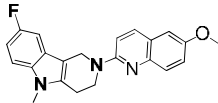
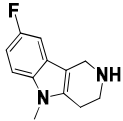
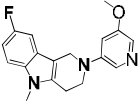
81				1. 23 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11,18 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,43-7,43 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,69-3,70 (m, 4H), 3,51-3,53 (m, 2H), 3,28-3,29 (m, 4H), 2,85-2,86 (m, 2H). 3. 353,2 4. Ejemplo 2
82				1. 27 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11,16 (bs, 1H), 7,88 (d, J = 2,68 Hz, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 6,69-6,71 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,88 (t, J = 5,12 Hz, 2H), 3,73-3,74 (m, 4H), 2,97-2,98 (m, 4H), 2,85 (bs, 2H). 3. 353,2 4. Ejemplo 2

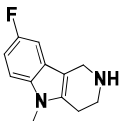
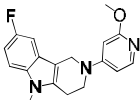
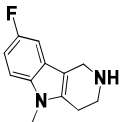
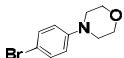
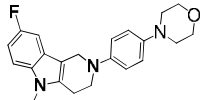
83				1. 26 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,99 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,96, 9,16 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,05-7,06 (m, 1H), 6,75-6,76 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,69-3,70 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,56-3,57 (m, 2H), 3,28-3,29 (m, 4H), 2,88 (bs, 2H). 3. 367,2 4. Ejemplo 2
84				1. 23 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,85 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,30-7,31 (m, 1H), 7,06-7,06 (m, 1H), 6,93-6,95 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,89-3,90 (m, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 2,94-2,95 (m, 4H), 2,85-2,86 (m, 2H). 3. 349,1 4. Ejemplo 2

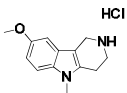
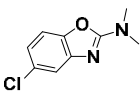
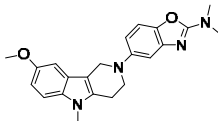
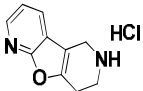
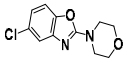
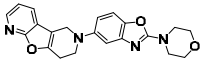
85				1. 24 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,84 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,92 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 6,93-6,95 (m, 3H), 3,91 (t, J = 5,56 Hz, 2H), 3,72-3,73 (m, 4H), 2,96-2,97 (m, 4H), 2,84-2,85 (m, 2H). 3. 335,1 4. Ejemplo 2
86				1. 53 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,85 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,72 Hz, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 6,80-6,81 (m, 1H), 4,28-0,00 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 4H), 3,53-3,54 (m, 2H), 3,28-3,29 (m, 4H), 2,87 (bs, 2H). 3. 335,2 4. Ejemplo 2
87				1. 23 %; 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,01 (d,

				$J = 2,40 \text{ Hz}$, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,12 (t, $J = 4,40 \text{ Hz}$, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,56 (t, $J = 5,60 \text{ Hz}$, 2H), 3,29 (t, $J = 4,40 \text{ Hz}$, 4H), 2,87 (s, 2H). 3. 367,3 4. Ejemplo 2
88				1. 17 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,00 (bs, 1H), 7,69 (d, $J = 8,88 \text{ Hz}$, 1H), 7,47 (t, $J = 5,88 \text{ Hz}$, 1H), 7,08 (d, $J = 10,12 \text{ Hz}$, 1H), 6,99 (d, $J = 8,68 \text{ Hz}$, 1H), 6,84 (t, $J = 8,52 \text{ Hz}$, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,95-3,96 (m, 2H), 3,72 (d, $J = 4,08 \text{ Hz}$, 4H), 3,48 (d, $J = 3,96 \text{ Hz}$, 4H), 2,87 (bs, 2H). 3. 410,1 4. Ejemplo 2
89				1. 15 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,98 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,42-7,43 (m, 2H), 7,06-7,07 (m, 1H),

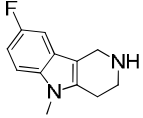
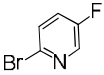
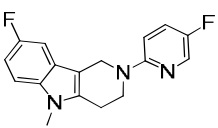
				6,81-6,82 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,98 (bs, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,51 (bs, 4H), 2,87 (bs, 2H). 3. 410,1 4. Ejemplo 2
90				1. 21 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,96 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19- 7,22 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,98 (bs, 2H), 3,71 (bs, 4H), 3,50 (bs, 4H), 2,87 (bs, 2H). 3. 410,1 4. Ejemplo 2
91				1. 15 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,98 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,96 Hz, 1H), 7,51- 7,52 (m, 2H), 7,20- 7,21 (m, 1H), 7,06- 7,07 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,96 Hz, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,77-3,79 (m, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,59-3,60 (m, 4H), 2,90 (bs, 2H). 3. 403,2

				4. Ejemplo 2
92				1. 16 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 7,08-7,08 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,68-3,70 (m, 6H), 3,54-3,56 (m, 4H), 2,92 (bs, 2H). 3. 403,2 4. Ejemplo 2
93				1. 78 % 2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,42 – 8,33 (m, 1H), 7,79 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,50 – 4,30 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,24 – 3,07 (m, 2H). 4. Ejemplo 1
94				1. 47 % 2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Cloroformo-}d$) δ 8,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz,

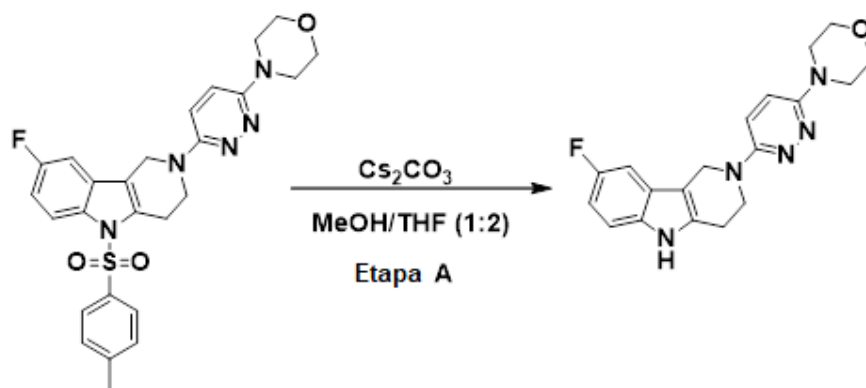
				1H), 7,22 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,97 (td, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 1,6$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,00 – 2,93 (m, 2H). 4. Ejemplo 1
95				1. 58 % 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 – 7,85 (m, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 1H), 6,96 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,22 – 3,99 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 3,10 – 2,97 (m, 2H). 4. Ejemplo 1
96				1. 83 % 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,57 – 7,52 (m, 0H), 7,46 (dt, $J = 7,5, 3,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,99 (t, $J = 9,3$ Hz,

				1H), 4,67 (s, 2H), 3,96 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 4H), 3,66 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 3,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 4H), 3,20 (s, 2H) 4. Ejemplo 1
96a				1. 15 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,28 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 2,40, 16,40$ Hz, 2H), 6,71-6,71 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 5,60$ Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 2,85-2,85 (m, 2H). 3. 377,1 4. Ejemplo 2
96b				1. 22 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22-8,23 (m, 1H), 8,06-8,06 (m, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,36$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 2,48, 8,74$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,67-3,69 (m, 6H), 3,55-

				3,56 (m, 4H), 2,96 (bs, 2H). 3. 377,2 4. Ejemplo 2
96c				1. 29 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,00 (bs, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 2,80$ Hz, 1H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 10H), 2,93-2,94 (m, 2H). 3. 404,0 4. Ejemplo 2
96d				1. 66 % 2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Cloroformo-}d$) δ 8,60 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,22 (ddd, $J = 16,3, 9,1, 3,4$ Hz, 2H), 6,99 (td, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 2H), 4,54 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H). 4. Ejemplo 1

96e				1. 62 % 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,8, 2,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,97 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H). 4. Ejemplo 1
-----	---	---	--	---

Ejemplo 97



El compuesto del título del Ejemplo de preparación 33 (0,072 g, 0,142 mmol) y carbonato de cesio (0,107 g, 0,328 mmol) se colocaron en un tubo de microondas seguido de MeOH (1,5 ml) y THF (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 110 °C durante 30 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (80/20-> 0/100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,027 g, 53 %).

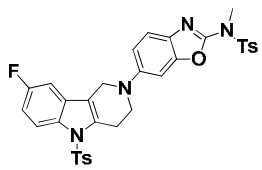
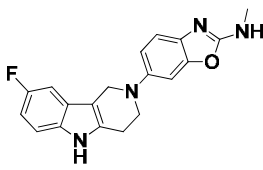
MS: 354,2 (M+H)⁺.

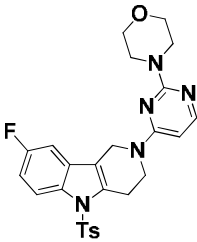
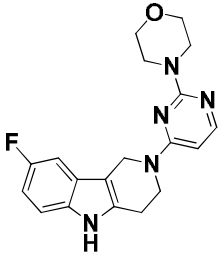
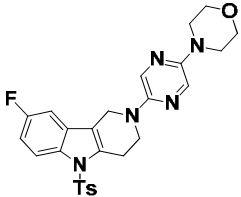
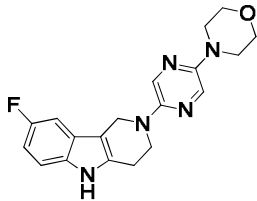
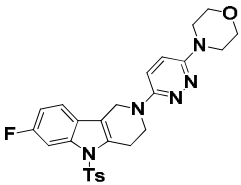
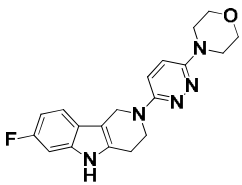
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,96 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (td, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,91 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,79 - 3,67 (m, 4H), 3,37 - 3,32 (m, 4H), 2,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

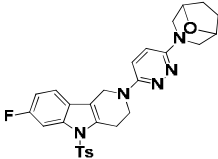
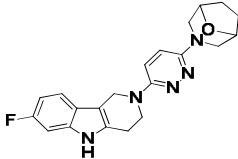
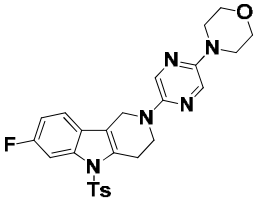
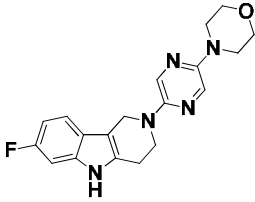
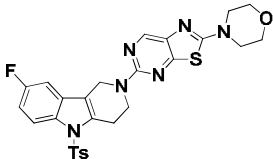
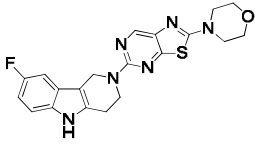
Ejemplos 98 a 105f

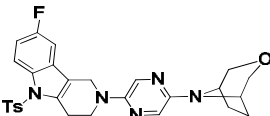
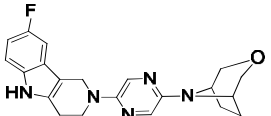
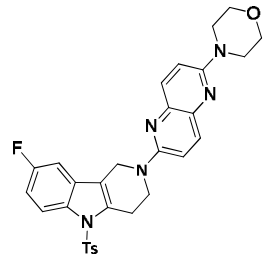
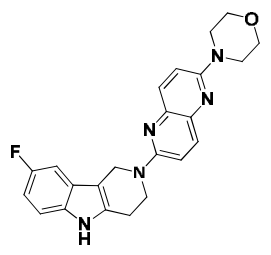
Siguiendo el procedimiento de escisión de tosilato como se describe en el Ejemplo 97, excepto que se usan los precursores protegidos con tosilato indicados en la tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos:

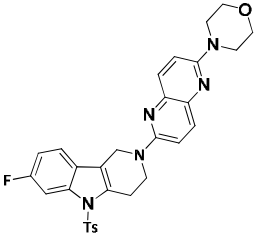
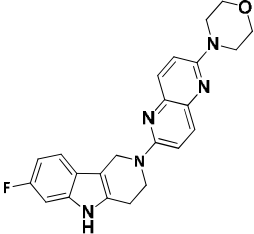
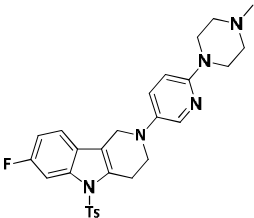
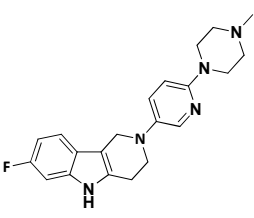
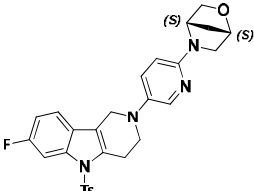
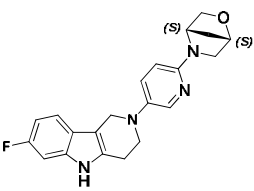
Tabla 3

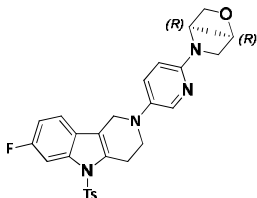
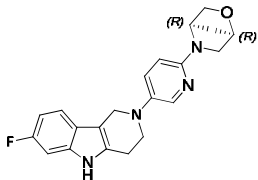
Ejemplo	Precursor protegido con tosilato	Producto	1. Rendimiento 2. ¹ H-NMR 3. MH ⁺ (ESI)
98			1. 11 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ = 7,95 (s, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (td, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,94 (td, <i>J</i> = 5,7, 4,9, 2,8 Hz, 2H). 3. 337,0

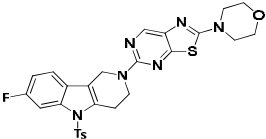
99			1. 47 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11,00 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 2H), 6,86 (td, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,64 (s, 8H), 2,84 (t, J = 5,7 Hz, 2H). 3. 354,2
100			1. 92 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,96 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 4H), 3,28 (q, J = 4,9, 4,0 Hz, 4H), 2,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H). 3. 354,5
101			1. 22 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,98 (s, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,26 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 9,9, 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H),

			3,71 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,38 - 3,32 (m, 4H), 2,86 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H). 3. 354,5
102			1. 39 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 10,95$ (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 10,1, 2,3$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,68 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,96 - 2,80 (m, 4H), 1,91 - 1,73 (m, 4H). 3. 380,5
103			1. 67 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 10,98$ (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 10,2,$ 2,4 Hz, 1H), 6,82 (ddd, $J =$ 9,9, 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 4H), 3,30 - 3,24 (m, 4H), 2,85 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H). 3. 354,5
104			1. 16 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 11,01$ (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,31 -

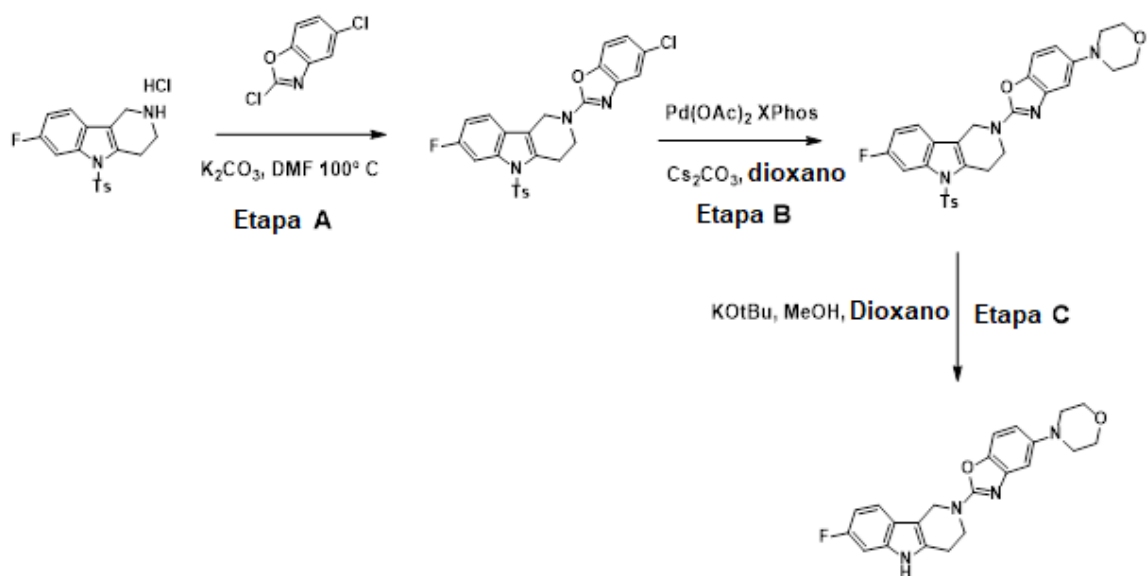
			7,20 (m, 2H), 6,85 (td, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 4H), 3,52 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,87 (s, 2H). 3. 354,5
105			1. 48 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,98 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 3,49 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 2H). 3. 354,5
105a			1. 18 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,99 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 3H), 6,92 - 6,78 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,53 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H). 3. 404,19

105b			1. 8 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,99 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,08 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,53 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,90 (t, J = 5,9 Hz, 2H). 3. 404,19
105c			1. 4 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,94 (s, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 4H), 2,89 - 2,79 (m, 2H), 2,39 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,21 (s, 3H). 3. 366,19
105d			1. 52 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,94 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H),

			4,59 (s, 1H), 4,21 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,42 (dd, J = 9,8, 1,5 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 1,88 (dd, J = 9,6, 2,2 Hz, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 1H). 3. 365,15
105e			1. 37 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,94 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 6,81 (ddd, J = 10,0, 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,42 (dd, J = 9,8, 1,5 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,88 (dd, J = 9,6, 2,2 Hz, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 1H). 3. 365,14

105f		1. 29 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,54 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 9,3, 6,4 Hz, 3H), 7,65 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,55 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). 3. 565,21
------	---	--

Ejemplo 106



Etapa A

A una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 7 (500 mg, 1,31 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió 2,5-diclorobenzoxazol (327 mg, 1,74 mmol) y carbonato de potasio (602 mg, 4,36 mmol) y se calentó a 100 °C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo; el precipitado sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título.

El producto se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional (0,500 g, 77 %).

MS: 496,1 (M+H)⁺.

Etapas B

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 ml, se añadió 1,4-dioxano seco (5 ml) y se desgasificó durante 20 minutos. Para esto, se añadieron acetato de paladio (67 mg, 0,1008 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (144 mg, 0,302 mmol). La solución resultante era de color naranja y la desgasificación continuó durante otros 10 minutos. La suspensión se calentó a 100 °C en un baño de aceite precalentado durante unos segundos (20-30 segundos). El color cambió a verde oscuro. El baño de aceite se retiró y se desgasificó durante 5-10 minutos. A esto, se añadieron el compuesto del título de la Etapa A anterior (500 mg, 1,008 mmol), Morfolina (88 mg, 1,008 mmol) y carbonato de cesio (0,98 g, 3,024 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después de 3 h, LC-MS mostró el producto como pico principal. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. El producto se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional (0,450 g, 82 %).

MS: 547,3 (M+H)⁺.

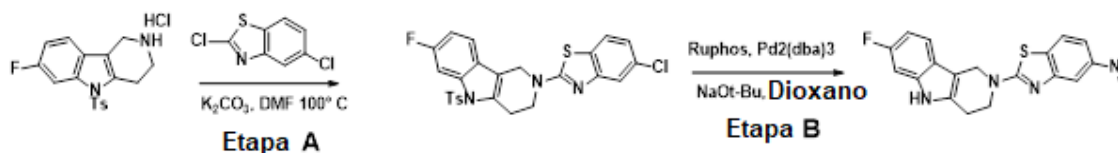
Etapas C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (450 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano:metanol (1:1; 5 ml), se añadió terc-butoxido de sodio (230 mg, 2,4 mmol) y se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de éter-pet/EtOAc (0 - 100 %) para proporcionar el compuesto del título como sólido (0,270 g, 84 %).

MS: 393,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,10 (s, 1H), 7,47-7,48 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,62-6,63 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,98-4,00 (m, 2H), 3,73-3,74 (m, 4H), 3,04-3,05 (m, 4H), 2,94-2,95 (m, 2H).

Ejemplo 107



Etapa A

A una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 7 (500 mg, 1,318 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió 2,5-diclorobenzotiazol (268 mg, 1,32 mmol) y carbonato de potasio (545 mg, 3,95 mmol) y se calentó a 100 °C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el precipitado sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 74 %). El producto se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS: 513,1 (M+H)⁺.

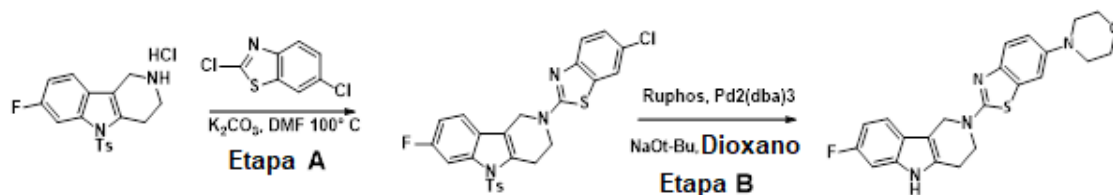
Etapa B

A una solución agitada del compuesto del título de la Etapa A anterior (200 mg, 0,39 mmol) en dioxano seco (5 ml), se añadió morfolina (51 mg, 0,58 mmol), terc-butóxido de sodio (112 mg, 1,17 mmol) y se desgasificó. durante 10 min en atmósfera de N₂. A esta mezcla de reacción se le añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (17,9 mg, 0,019 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (18,2 mg, 0,039 mmol) y se calentó a 100 °C hasta la finalización de la reacción. Una vez completada la reacción (controlada mediante LCMS), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de éter-pet/EtOAc (0 - 100 %) para proporcionar el compuesto del título como sólido (50 mg, 33 %).

MS: 409,1 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,11 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,68 Hz, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 2H), 6,86-6,88 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,97-3,98 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 4H), 3,11-3,12 (m, 4H), 2,95-2,96 (m, 2H).

Ejemplo 108



Etapa A

A una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 7 (1 g, 2,63 mmol) en DMF (10 ml), se añadió 2,6-diclorobenzotiazol (0,537 g, 2,63 mmol) y carbonato de potasio (1,09 g, 7,89 mmol) y se calentó a $100^\circ C$ durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el precipitado sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 74 %). El producto se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS: 513,2 (M+H)⁺.

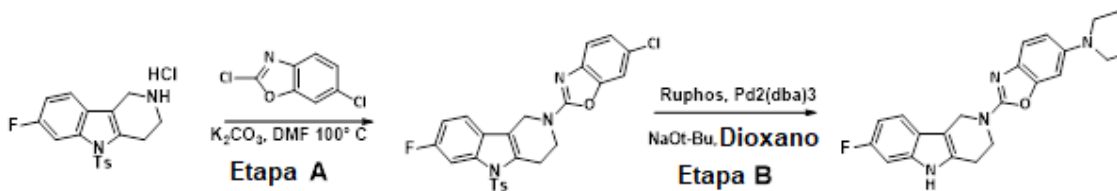
Etapa B

A una solución agitada del compuesto del título de la Etapa A anterior (150 mg, 0,293 mmol) en dioxano seco (5 ml), se añadió morfolina (39 mg, 0,44 mmol), terc-butóxido de sodio (85 mg, 0,87 mmol) y se desgasificó. durante 10 min en atmósfera de N_2 . A esta mezcla de reacción se le añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (13,4 mg, 0,0015 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (13,65 mg, 0,029 mmol) y se calentó a $100^\circ C$ hasta la finalización de la reacción. Una vez completada la reacción (controlada mediante LCMS), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de éter-pet/EtOAc (0 - 100 %) para proporcionar el compuesto del título como sólido (60 mg, 50 %).

MS: 409,1 (M+H)⁺.

^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 11,10 (s, 1H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,94-3,95 (m, 2H), 3,74-3,75 (m, 4H), 3,06-3,07 (m, 4H), 2,94-2,95 (m, 2H).

Ejemplo 109



Etapa A

A una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 7 (250 mg, 0,725 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió 2,6-diclorobenzoxazol (166 mg, 0,88 mmol) y carbonato de potasio (326 mg, 2,36 mmol) y se calentó a 100 °C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el precipitado sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 70 %). El producto se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS: 496,1 (M+H)⁺.

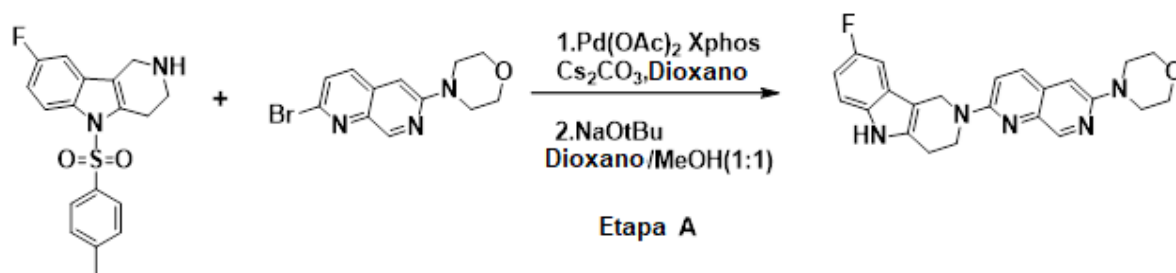
Etapa B

A una solución agitada del compuesto del título de la Etapa A anterior (250 mg, 0,505 mmol) en dioxano seco (5 ml), se añadió morfolina (53 mg, 0,60 mmol), terc-butóxido de sodio (145 mg, 1,52 mmol) y se desgasificó. durante 10 min en atmósfera de N₂. A esta mezcla de reacción se le añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (23,1 mg, 0,0252 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (23,53 mg, 0,051 mmol) y se calentó a 100 °C hasta la finalización de la reacción. Una vez completada la reacción (controlada mediante LCMS), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que empleó un gradiente de éter-pet/EtOAc (0 - 100 %) para proporcionar el compuesto del título como sólido (50 mg, 25 %).

MS: 393,2 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,09 (s, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 7,08-7,09 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,95-3,96 (m, 2H), 3,72-3,74 (m, 4H), 3,03-3,04 (m, 4H), 2,91-2,93 (m, 2H).

Ejemplo 110



Etapa A

A una solución agitada del compuesto del título del Ejemplo de preparación **1** (0,15 g, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 ml), se le agregó el compuesto del título del Ejemplo de preparación **50** (0,17 g, 0,43 mmol) y Cs_2CO_3 de sodio (0,420 g, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos en atmósfera de N_2 . Luego se agregaron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,009 g, 0,043 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,062 g; 0,129 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C hasta la finalización de la reacción. Una vez completada la reacción (controlada mediante LCMS), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash o HPLC preparativa para obtener el compuesto protegido con tosilo. A una solución del compuesto de tosilo (1,0 eq) en dioxano:MeOH (1:1, 10 vol), se agregó NaOtBu (3 eq) y se calentó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto bruto se purificó en columna para obtener el producto deseado. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash o HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,042 g, 24 %).

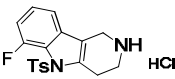
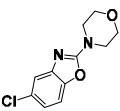
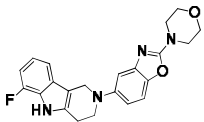
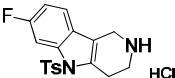
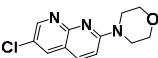
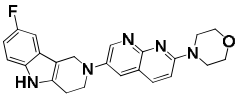
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,00 (bs, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 9,60$ Hz, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H), 7,07-7,08 (m, 2H), 6,82-6,83 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,02-4,04 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 4,80$ Hz, 4H), 3,59 (d, $J = 4,40$ Hz, 4H), 2,90 (bs, 2H).

MS: 404,2 (M+H) $^+$.

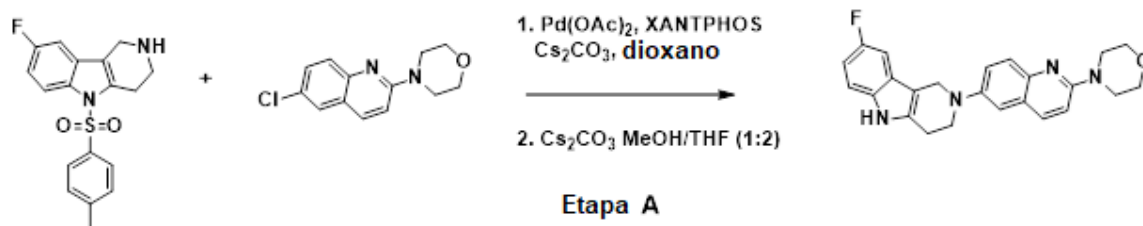
Ejemplos 111 y 112

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de paladio seguido de desprotección de Tosil como se describe en los Ejemplos **110**, se prepararon los siguientes compuestos.

Tabla 4

Ejemplo	Derivado amino tricíclico	Derivado de bromo o cloro	Producto	1. Rendimiento 2. ¹ H-NMR 3. MH ⁺ (ESI)
111				1. 29 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,29 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 2,40 Hz, 1H), 6,77-6,94 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,61-3,62 (m, 2H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,87-2,89 (m, 2H). 3. 393,2
112				1. 51 % 2. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,01 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 9,04 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,68 Hz, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,70-3,72 (m, 10H), 2,94-2,95 (m, 2H). 3. 404,2

Ejemplo 113



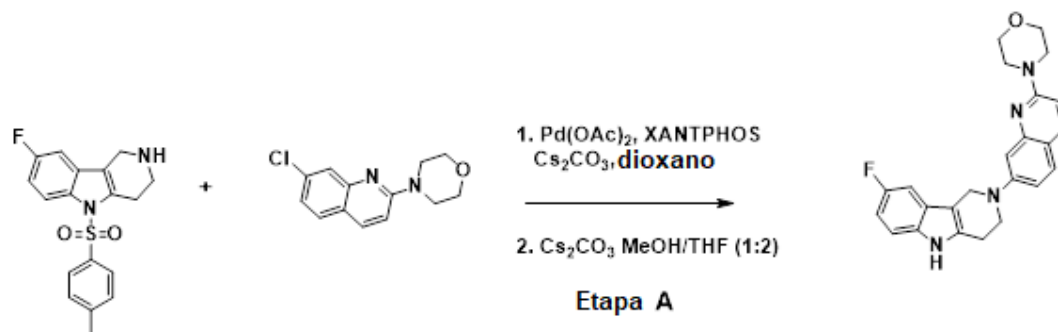
Etapa A

Acetato de paladio (II) (0,013 g, 0,058 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XANTPHOS) (0,101 g, 0,174 mmol) se colocaron en un vial de reacción y se desgasificaron. Se añadió 1,4-dioxano (6 ml). La solución resultante se desgasificó brevemente. La suspensión se calentó a 100 °C (en un bloque de calentamiento precalentado) durante menos de 1 minuto hasta que el color de la solución pasó de naranja a rosa oscuro. Luego, el vial se retiró del bloque de calentamiento y se agregaron el compuesto del título del Ejemplo de preparación 52 (148 mg, 0,581 mmol), el compuesto del título del Ejemplo de preparación 1 (0,200 g, 0,581 mmol) y carbonato de cesio (0,662 g, 2,033 mmol). El vial de reacción se llenó con argón antes de cerrarlo. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que emplea un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (100/00 --> 50/50). La mezcla de reacción bruta obtenida (0,261 g, 0,469 mmol) y carbonato de cesio (0,214 g, 0,658 mmol) se colocaron en un tubo de microondas, seguido de MeOH (4 ml) y THF (8 ml). La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 110 °C durante 30 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One con un gradiente de diclorometano/metanol (100/00 --> 95/05) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,020 g, 9 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,33 – 7,10 (m, 4H), 6,86 (td, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,72 (dt, 6H), 3,55 (t, 4H), 2,95 (d, 2H).

MS: 403,19 (M+H)⁺.

Ejemplo 114



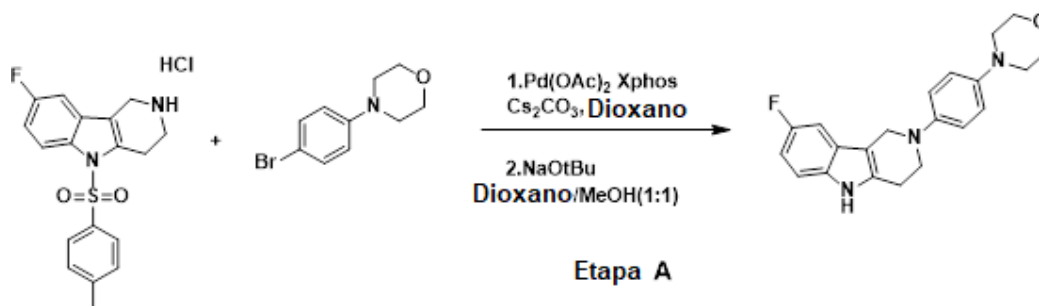
Etapa A

Acetato de paladio (II) (0,013 g, 0,058 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XANTPHOS) (0,101 g, 0,174 mmol) se colocaron en un vial de reacción y se desgasificaron. Se añadió 1,4-dioxano (6 ml). La solución resultante se desgasificó brevemente. La suspensión se calentó a 100 °C (en un bloque de calentamiento precalentado) durante menos de 1 minuto hasta que el color de la solución pasó de naranja a rosa oscuro. Luego, el vial se retiró del bloque de calentamiento y se agregaron el compuesto del título del Ejemplo de preparación 51 (144 mg, 0,581 mmol), el compuesto del título del Ejemplo de preparación 1 (0,200 g, 0,581 mmol) y carbonato de cesio (0,662 g, 2,033 mmol). El vial de reacción se llenó con argón antes de cerrarlo. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One que emplea un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (100/00 --> 50/50). La mezcla de reacción bruta obtenida (0,122 g, 0,219 mmol) y carbonato de cesio (0,214 g, 0,658 mmol) se colocaron en un tubo de microondas, seguido de MeOH (4 ml) y THF (8 ml). La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 110 °C durante 30 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One con un gradiente de diclorometano/metanol (100/00 --> 95/05) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,081 g, 35 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 – 7,13 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,97 – 6,79 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,60 (t, 4H), 2,93 (d, 2H).

MS: 403,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 115



ETAPA A

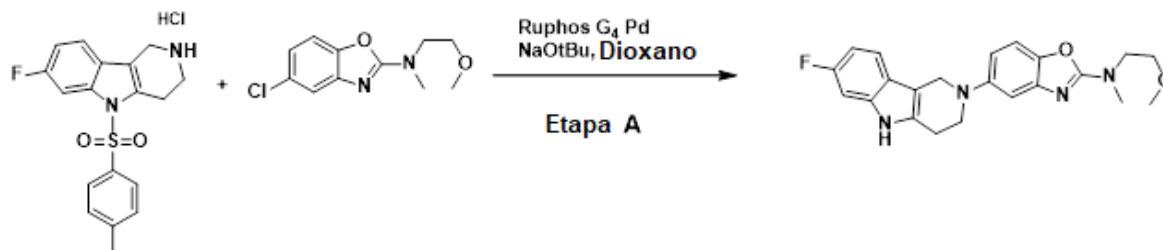
Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,072 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos; 103 mg, 0,2177 mmol) se añadieron a un vial de reacción y se añadió dioxano desgasificado (5 ml). El vial se llenó con gas de argón y se selló. La suspensión se calentó a 100 °C durante 1 minuto y luego se añadieron 8-fluoro-5-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (Ejemplo de preparación 1) (250 mg, 0,725 mmol), 4-(4-bromofenil)morfolina (210 mg, 0,87 mmol) y Cs₂CO₃ (707 mg, 2,177 mmol) y la solución se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. La fase orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El bruto se purificó en columna HP-Sil (Biotage), empleando un gradiente DCM/MeOH (100/0 --> 95/05) para proporcionar 4-(4-(8-fluoro-5-tosil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-il)fenil)morfolina (235 mg, 64 %) como un sólido amarillo.

A una solución de 4-(4-(8-fluoro-5-tosil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-il)fenil)morfolina (0,235 mg, 0,465 mmol) en dioxano:MeOH (1:1, 5 vol), se añadió NaOtBu (133 mg, 1,39 mmol) y se calentó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó en columna en columna HP-Sil (Biotage), empleando un gradiente DCM/MeOH (100/0 --> 95/05) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (57 mg, 35 %).

MS: 352,0 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (bs, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 6,99-7,01 (m, 2H), 6,85-6,86 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,73 (bs, 4H), 3,52-3,53 (m, 2H), 2,98 (bs, 4H), 2,86 (bs, 2H).

Ejemplo 116



A una solución agitada de 7-fluoro-5-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (Ejemplo de preparación 7) (250 mg, 0,7267 mmol) en dioxano seco (5 ml), se agregaron 5-cloro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzo[d]oxazol-2-amina (Ejemplo de preparación 60) (190 mg, 0,7994 mmol), terc-butóxido de sodio (202 mg, 2,180 mmol) y se desgasificaron durante 10 min en atmósfera de N₂. Se añadió a esta mezcla de reacción Ruphos G4 Pd (60 mg, 0,0726 mmol) y se calentó a 100 °C hasta la finalización de la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el bruto se purificó por cromatografía en columna HP-Sil (Biotage), empleando un gradiente DCM/MeOH (100/0 --> 95/05) para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 13 %)

MS: 395,0 (M+H)⁺.

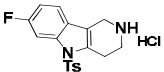
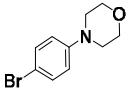
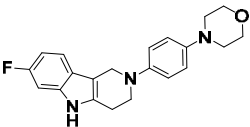
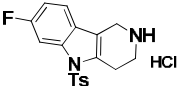
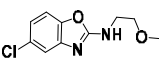
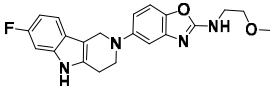
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,06-7,06 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,64-3,65 (m, 2H), 3,56-3,58 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,86 (t, *J* = 5,20 Hz, 2H).

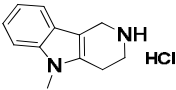
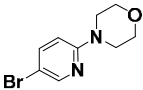
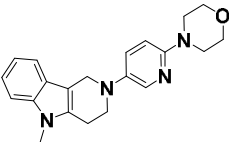
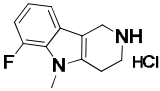
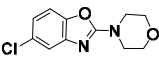
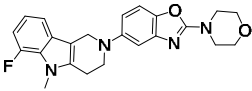
Ejemplos 117 a 145

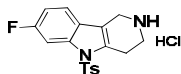
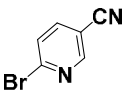
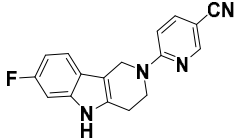
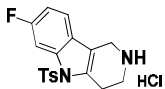
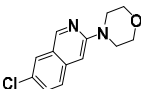
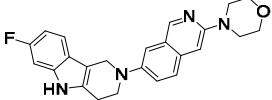
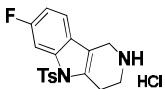
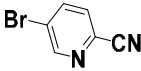
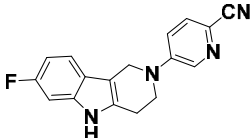
Siguiendo los procedimientos informados en el Ejemplo 115 y el Ejemplo 116, se prepararon los siguientes compuestos.

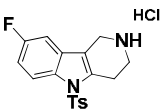
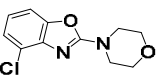
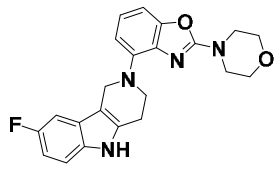
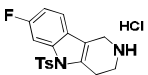
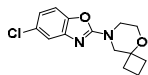
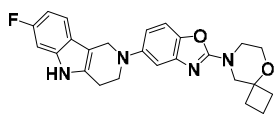
Tabla 5

Ejemplo	Derivado amino tricíclico	Derivado de bromo o cloro	Producto	1. Rendimiento 2. ¹ H-NMR 3. MH ⁺ (ESI) 4. Procedimiento de síntesis

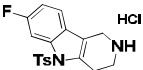
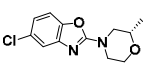
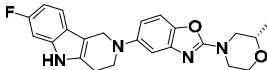
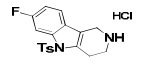
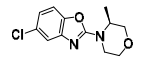
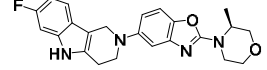
117				1. 55 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,93 (bs, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 6,98-7,00 (m, 3H), 6,81-6,83 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,50-3,51 (m, 2H), 2,95-2,97 (m, 4H), 2,84 (bs, 2H). 3.352.3 4. Ejemplo 115
118				1. 10 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,94 (bs, 1H), 7,87 (t, $J = 5,56$ Hz, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,06-7,07 (m, 1H), 6,98-6,99 (m, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,64-6,66 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 5,60$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 5,32$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,86 (bs, 2H). 3. 381,1 4. Ejemplo 116

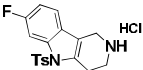
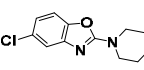
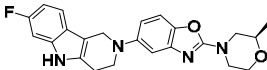
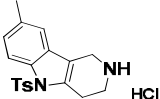
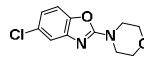
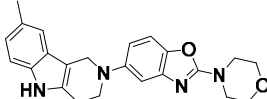
119				1. 22 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01 (d, J = 2,92 Hz, 1H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,36 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,69-3,70 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,56-3,58 (m, 2H), 3,27-3,29 (m, 4H), 2,88-2,89 (m, 2H). 3. 349,2 4. Ejemplo 115
120				1. 28 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,31 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,77-6,78 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,64-3,65 (m, 6H), 3,54-3,56 (m, 4H), 2,88 (bs, 2H). 3. 407,2 4. Ejemplo 115

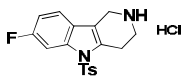
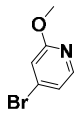
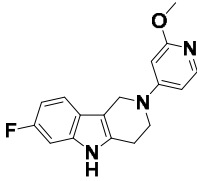
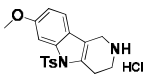
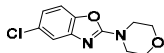
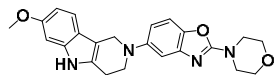
121				1. 6 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,05 (bs, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 6,85 (t, $J = 6,88$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,12 (bs, 2H), 2,88 (bs, 2H). 3. 292,9 4. Ejemplo 115
122				1. 23 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,99 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,46-7,47 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 6H), 3,39-3,40 (m, 4H), 2,91-2,93 (m, 2H). 3. 403,2 4. Ejemplo 115
123				1. 10 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,05 (bs, 1H), 8,57 (d, $J = 2,80$

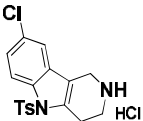
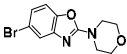
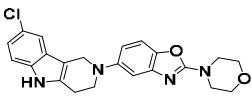
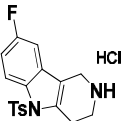
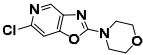
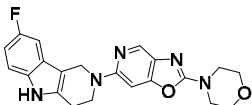
				Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,46-7,47 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 2,40, 10,20 Hz, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,90 (t, J = 5,60 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 5,20 Hz, 2H). 3. 293,1 4. Ejemplo 115
124				1. 39 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 400 MHz, DMSO-d_6: δ 10,96 (bs, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,20-7,20 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 2H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,73-6,74 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,44 Hz, 2H), 3,73-3,74 (m, 4H), 3,58-3,59 (m, 4H), 2,89 (bs, 2H). 3. 393,1 4. Ejemplo 115
125				1. 32 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H),

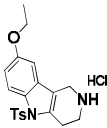
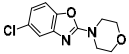
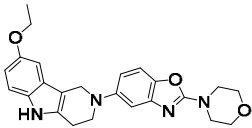
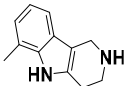
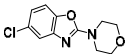
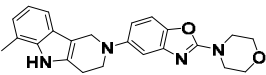
				7,26 (d, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,02-7,03 (m, 2H), 6,77-6,79 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,50-3,51 (m, 9H), 2,86 (bs, 2H), 1,97-1,99 (m, 4H), 1,68-1,71 (m, 2H). 3. 433,1 4. Ejemplo 115
126				1. 47 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 400 MHz, DMSO-d_6: δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,68$ Hz, 1H), 7,03-7,04 (m, 2H), 6,78-6,79 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,90-3,90 (m, 1H), 3,59-3,61 (m, 6H), 3,50-3,53 (m, 1H), 2,86 (bs, 2H), 1,28 (d, $J = 6,72$ Hz, 3H). 3. 406,9 4. Ejemplo 115
127				1. 5 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,90 (bs, 1H),

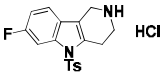
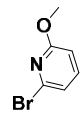
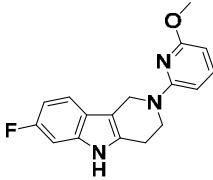
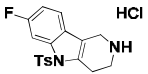
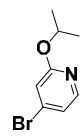
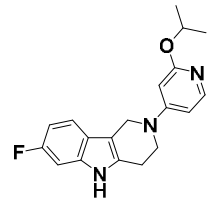
				7,26 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,40$ Hz, 2H), 6,90 (t, $J = 7,60$ Hz, 1H), 6,76-6,77 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 7,60$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,60-3,62 (m, 4H), 3,54-3,56 (m, 6H), 2,83-2,85 (m, 2H). 3. 405,1 4. Ejemplo 116
128				1. 33 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,76$ Hz, 1H), 7,02-7,03 (m, 2H), 6,81-6,83 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,87-3,89 (m, 3H), 3,58-3,59 (m, 4H), 3,13-3,14 (m, 1H), 2,82-2,85 (m, 3H), 1,15 (d, $J = 6,20$ Hz, 3H). 3. 407,3 4. Ejemplo 115
129				1. 28 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,95 (bs, 1H),

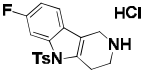
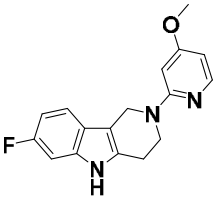
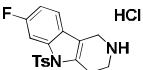
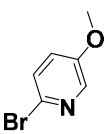
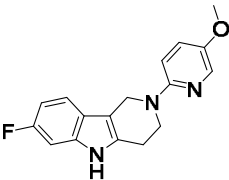
				7,43-7,44 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,68$ Hz, 1H), 7,03-7,04 (m, 2H), 6,80-6,81 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,14-4,16 (m, 1H), 3,89-3,90 (m, 1H), 3,66-3,68 (m, 6H), 3,50-3,52 (m, 1H), 2,86 (sb, 2H), 1,28 (d, $J = 6,72$ Hz, 3H). 3. 407,1 4. Ejemplo 115
130				1. 42 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,94 (bs, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,01-7,02 (m, 2H), 6,77-6,78 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,86-3,88 (m, 3H), 3,55-3,58 (m, 4H), 3,15-3,18 (m, 1H), 2,80-2,84 (m, 3H), 1,13-1,14 (m, 3H). 3. 407,1 4. Ejemplo 115
131				1. 48 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (bs, 1H),

				7,25-7,27 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,16$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,16$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 2H), 3,56-3,57 (m, 4H), 2,85 (bs, 2H), 2,37 (s, 3H). 3. 389,2 4. Ejemplo 115
132				1. 19 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,01 (bs, 1H), 7,82 (d, $J = 6,12$ Hz, 1H), 7,46-7,47 (m, 1H), 7,06-7,07 (m, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,70-6,70 (m, 1H), 6,27 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,75-3,77 (m, 5H), 2,84-2,86 (m, 2H). 3. 298,2 4. Ejemplo 115
133				1. 23 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,63 (bs, 1H), 7,32 (d, $J = 8,40$

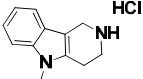
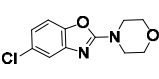
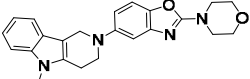
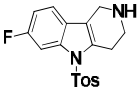
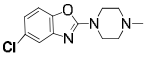
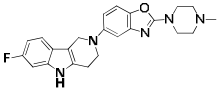
				Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 6,75-6,76 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,69-3,70 (m, 7H), 3,53-3,54 (m, 6H), 2,82-2,83 (m, 2H). 3. 405,1 4. Ejemplo 115
134				1. 6 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,06 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,61-3,62 (m, 2H), 3,55-3,56 (m, 4H), 2,88 (s, 2H). 3. 409,1 4. Ejemplo 115
135				1. 6 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,96 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,21-7,22 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 4,60 (s,

				2H), 3,98 (bs, 2H), 3,71-3,72 (m, 4H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,87 (bs, 2H). 3. 394,1 4. Ejemplo 116
136				1. 41 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,63 (bs, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,72 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,68 Hz, 1H), 6,98-6,99 (m, 2H), 6,76-6,77 (m, 1H), 6,64-6,65 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,02 (q, <i>J</i> = 6,92 Hz, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,56-3,57 (m, 6H), 2,85 (bs, 2H), 1,34 (t, <i>J</i> = 6,92 Hz, 3H). 3. 419,2 4. Ejemplo 115
137				1. 6 % 2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,74 (bs, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 2,28 Hz, 1H), 6,77-6,78 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,70-3,71 (m,

				4H), 3,63 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,90-2,91 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). 3. 389,1 4. Ejemplo 116
138				1. 44 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,99 (bs, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 2,20, 10,18 Hz, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,46 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,00 (t, J = 5,56 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,86 (t, J = 5,24 Hz, 2H). 3. 298,2 4. Ejemplo 115
139				1. 12 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,99 (bs, 1H), 7,79 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 7,47-7,48 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 2,40, 10,20 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 2,40 Hz, 1H),

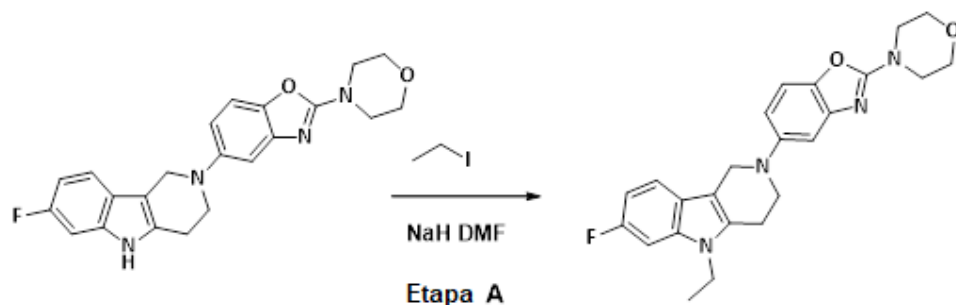
				6,65-6,65 (m, 1H), 6,20 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 5,20 (t, $J = 6,00$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,76 (t, $J = 5,60$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 5,60$ Hz, 2H), 1,24 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H). 3. 326,1 4. Ejemplo 115
140				1. 38 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,68$ Hz, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 10,32$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 8,48$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 5,08$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,99 (t, $J = 5,16$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,84 (bs, 2H). 3. 298,1 4. Ejemplo 115
141				1. 33 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,96 (bs, 1H), 7,91 (d, $J = 2,92$

				Hz, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,07 (dd, $J = 2,32, 10,20$ Hz, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 6,84-6,85 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,87-3,88 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,84 (bs, 2H). 3. 298,1 4. Ejemplo 115
142				1. 22 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,06-7,06 (m, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,95 (d, $J = 12,80$ Hz, 2H), 3,64-3,65 (m, 4H), 2,86 (bs, 2H), 2,68-2,73 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 6,00$ Hz, 6H). 3. 421,1 4. Ejemplo 115
143				1. 5 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):

				δ 10,93 (bs, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,01-7,02 (m, 2H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,69-6,70 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,58 (t, J = 5,60 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H). 3. 379,0 4. Ejemplo 115
144				1. 38 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,50 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,64-3,65 (m, 9H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,90 (t, J = 5,20 Hz, 2H). 3. 389,0 4. Ejemplo 115
145				1. 62 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

				:δ 10,95 (bs, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,68$ Hz, 1H), 7,06-7,07 (m, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,56-3,57 (m, 6H), 2,86 (bs, 2H), 2,40-2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). 3. 406,1 4. Ejemplo 115
--	--	--	--	--

Ejemplo 146



ETAPA A

A una suspensión de hidruro de sodio (0,0293 g, 0,764 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota 5-(7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-b]indol-2-il)-2-morfolino-1,3-benzoxazol (Ejemplo **45**) (0,100 g, 0,255 mmol) (disuelto en DMF 3 ml) a 0 °C, luego se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de eso, se añadió yodoetano (0,0596 g, 0,382 mmol) a 0 °C gota a gota (disuelto en 2 ml de DMF) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, seguido de extracción con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para obtener bruto y luego se purificó por columna de gel de sílice (Biotage) usando 40-50 % de acetato de etilo en éter pet a 5-(5-etil-7-

fluoro-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-il)-2-morfolino-1,3-benzoxazol como un sólido blancuzco. (15 mg, 14 %)

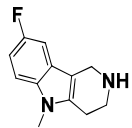
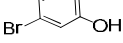
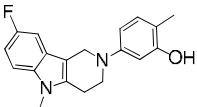
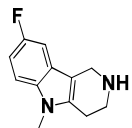
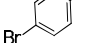
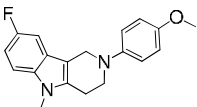
MS: 421,2 (M+H)⁺.

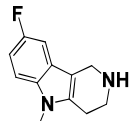
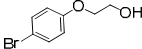
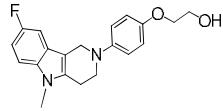
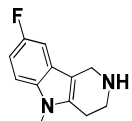
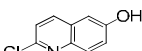
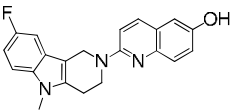
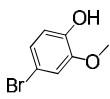
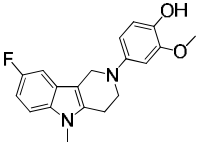
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47-7,48 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 6,84-6,85 (m, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,20 Hz, 2H), 3,55-3,57 (m, 10H), 2,90 (t, *J* = 4,80 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,20 Hz, 3H).

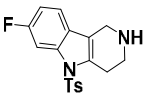
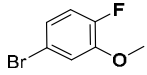
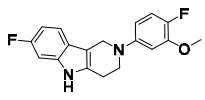
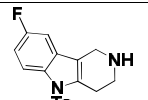
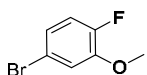
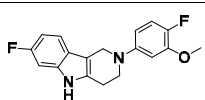
Ejemplos 147 a 153

Siguiendo los procedimientos de acoplamiento de paladio como se describe en los Ejemplos **1**, **2** y **115**, excepto que se usan los derivados tricíclicos amino y bromo/cloro indicados en la tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos.

Tabla 5a

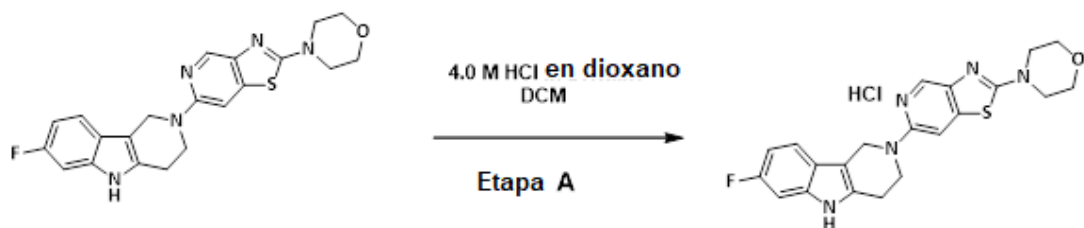
Ejemplo	Derivado amino tricíclico	Derivado de bromo o cloro	Producto	1. Rendimiento 2. ¹ H-NMR 3. MH ⁺ (ESI) 4. Procedimiento de síntesis
147				2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,06 – 6,93 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,68 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 3H), 3,20 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H). 4. Ejemplo 1
148				1. 91 % 2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,51 – 7,40 (m, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,4

				Hz, 2H), 7,01 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,13 – 3,87 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,25 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H). 4. Ejemplo 1
149				1. 48,9 % 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,94 – 3,87 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,22 – 3,11 (m, 2H). 4. Ejemplo 1
150				1. 76 % 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 – 8,36 (m, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 1H), 7,80 – 7,64 (m, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 7,06 – 6,94 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,33 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,13 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H). 4. Ejemplo 1
151				1. 99 % 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (dd, $J = 8,9, 4,4$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 9,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,99

				(td, $J = 9,3, 2,6$ Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,72 – 4,46 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,45 – 3,35 (m, 5H). 4. Ejemplo 1
152				1. 33 % 2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,95 (bs, 1H), 7,43 (t, $J = 6,00$ Hz, 1H), 6,97-7,00 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 9,20$ Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55-3,56 (m, 2H), 2,84 (bs, 2H). 3. 315,1 4. Ejemplo 115
153				3. 315,1 4. Ejemplo 2

Sal de HCl de compuestos de la presente invención

Ejemplo 89 HCl



ETAPA A

A una solución de 4-(6-(7-fluoro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-yl)thiazolo [4,5-c]piridin-2-il)morfolina (Ejemplo **89**) (0,1 g, 0,244 mmol) en DCM seco (5 mL), enfriada a 0 °C, se añadió HCl 4M en dioxano (0,2 mL) y se agitó durante 1 hora.

La mezcla de reacción se concentró al vacío y se tituló con éter dietílico al compuesto del título (0,09 g, 83 %) como un sólido marrón.

MS: 410,2 (M+H)⁺.

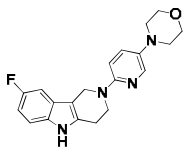
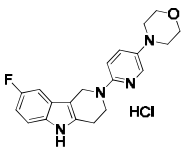
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,14 (bs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,11-7,12 (m, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,02 (t, *J* = 5,64 Hz, 2H), 3,73-3,75 (m, 8H), 2,97 (s, 2H).

Ejemplos

Siguiendo el procedimiento de la sal de hidrocloreto como se describe en el Ejemplo 89 HCl, se prepararon los siguientes compuestos.

Tabla 6

Ejemplo	Base libre de partida	Producto	1. ¹ H-NMR 2. MH ⁺ (ESI)
110 HCl			1. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,04 (bs, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 9,80 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 9,76 Hz, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 5,52 Hz, 2H), 3,79-3,80 (m, 8H), 2,92 (s, 2H). 2. 404,2
87 HCl			1. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,16-8,17 (m, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,49-7,50 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 2H), 6,86-6,87 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,73-3,74 (m, 6H), 3,73-3,74 (m, 7H), 2,96 (bs, 2H). 2. 367,2

76 HCl			1. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (bs, 1H), 8,07 (d, $J = 7,48$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 9,84$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,07-4,08 (m, 2H), 3,76-3,77 (m, 4H), 3,10 (bs, 4H), 2,99-3,00 (m, 2H). 2. 353,3
---------------	---	---	---

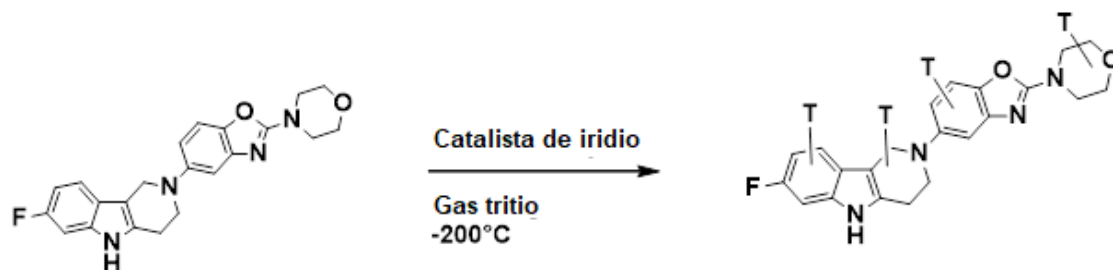
Síntesis de radioligando de compuestos de la presente invención

Ejemplo ^3H -12



El catalizador se añadió a un recipiente de reacción de tritio, seguido de una solución del material de partida del Ejemplo **12** (1,0 mg, 0,003 mmol) en diclorometano. El recipiente se unió a la línea de tritio y se presurizó al gas de tritio a -200 °C. La solución se agitó durante 8 horas, se enfrió a -200 °C y se eliminó el exceso de gas. El matraz de reacción se enjuagó con 4 x 1 ml de metanol transfiriendo cada uno a un matraz de recuperación de 100 ml. La fase orgánica combinada se evaporó al vacío (rendimiento bruto: 124 mCi). El material bruto se purificó por HPLC, la fase móvil se evaporó al vacío y el producto se redisolvió en etanol absoluto (rendimiento: 17 mCi, pureza, > 97 %). Se determinó que la actividad específica era 80,6 Ci/mmol por espectrometría de masas.

Ejemplo ^3H -45



El catalizador se añadió a un recipiente de reacción de tritio, seguido de una solución del material de partida del Ejemplo **45** (1,0 mg, 0,003 mmol) en diclorometano. El recipiente se unió a la línea de tritio y se presurizó al gas de tritio a -200 °C. La solución se agitó durante 8 horas, se enfrió a -200 °C y se eliminó el exceso de gas. El matraz de reacción se enjuagó con 4 x 1 ml de metanol transfiriendo cada uno a un matraz de recuperación de 100 ml. La fase orgánica combinada se evaporó al vacío (rendimiento bruto: 124 mCi). El material bruto se purificó por HPLC, la fase móvil se evaporó al vacío y el producto se redisolvió en etanol absoluto (rendimiento: 17 mCi, pureza, > 99 %). Se determinó que la actividad específica era 96,8 Ci/mmol por espectrometría de masas.

DESCRIPCION DEL ENSAYO BIOLÓGICO

Ensayo de desagregación de Tau de longitud completa (flTau) mediante tioflavina T (ThT)

La isoforma más larga de la Tau humana (2N4R; 441 aminoácidos) se expresó en bacterias y se purificó. Para el ensayo de desagregación de Tau mediante ThT, se agregaron 35 µM de Tau de longitud completa (fl) recombinante en PBS durante 24 horas a 37 °C en presencia de 50 µM de heparina (Sigma-Aldrich) y 10 mM de DTT (Sigma-Aldrich) en agitación a 750 RPM. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (DMSO, Sigma-Aldrich) para alcanzar una concentración de 10 mM. Los agregados de flTau y las diluciones en serie de los compuestos se mezclaron en PBS (volumen de 50 µl) hasta una concentración final de 2 µM de agregados de flTau y de 160 a 0,04 µM de compuestos. La mezcla se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente (RT), luego 40 µl de esta mezcla se transfirieron a un ensayo de placa negra de 384 cavidades (Perkin-Elmer) y se mezclaron con 10 µl de 100 µM de ThT en 250 mM de glicina (ambos de Sigma-Aldrich) en PBS. La fluorescencia (unidades de fluorescencia relativa; RFU) se midió en monuplicado o duplicado en un lector Tecan (excitación: 440 nm; emisión: 485 nm). Luego se calculó

el porcentaje de desagregación de flTau y se determinó la concentración máxima efectiva media (EC_{50}) mediante GraphPad Prism versión 5 (GraphPad Software) al asumir un modelo de ajuste de sitio único de fijación.

Ensayo de desagregación de Tau K18 mediante ThT

El fragmento de Tau K18, que abarca los aminoácidos 244 a 372 de la isoforma más larga (2N4R) de la Tau441 humana, se expresó en bacterias y se purificó o se adquirió a través de SignalChem. Para el ensayo de desagregación de K18 mediante ThT, se agregaron 35 μ M de K18 recombinante en PBS durante 24 horas a 37 °C en presencia de 50 μ M de heparina (Sigma-Aldrich) y 10 mM de DTT (Sigma-Aldrich) en agitación a 750 RPM. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro (DMSO, Sigma-Aldrich) para alcanzar una concentración de 10 mM. Los agregados de K18 y las diluciones en serie de los compuestos se mezclaron en PBS (volumen de 50 μ l) hasta una concentración final de 2 μ M de agregados de K18 y de 160 a 0,04 μ M de compuestos. La mezcla se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente (RT), luego 40 μ l de esta mezcla se transfirieron a un ensayo de placa negra de 384 cavidades (Perkin-Elmer) y se mezclaron con 10 μ l de 100 μ M de ThT en 250 mM de glicina (ambos de Sigma-Aldrich) en PBS. La fluorescencia (unidades de fluorescencia relativa; RFU) se midió en monuplicado o duplicado en un lector Tecan (excitación: 440 nm; emisión: 485 nm). Luego se calculó el porcentaje de desagregación de K18 y se determinó la concentración máxima efectiva media (EC_{50}) mediante GraphPad Prism versión 5 (GraphPad Software) al asumir un modelo de ajuste de sitio único de fijación.

Se midieron los siguientes compuestos de ejemplo:

Tabla 7

Ejemplo	EC_{50} de desagregación de Tau K18 (μM)	EC_{50} de desagregación de flTau (μM)
1	+++	
3	+++	++
6	+++	
7	+++	
9	+++	+++

10	+++	
11	+++	
12	+++	
13	+++	++
14	+++	+++
15	+	
16		+++
17		+++
18		++
19		+++
21		++
22		+
23		+
24	+++	+
25		+++
28		+++
29		+++
30		+++
31		+++
32		+
33		+++
34		+++
36		+++
38	+++	
39		+
40		++
41	+++	
42		++
43		+++
44		++
45	+++	+++
49		+++
52		+++
53	+++	

54		+++
55		+++
56		+++
60		+++
61		+++
62		+++
63		+++
64		+++
65		+++
67		+++
69		+++
70	+++	
71	+++	
72	+++	
73	+++	
74		+
75		++
76	+++	
77	+++	
78	+++	
79	+++	
80	+++	
81	++	
82	++	
83	+++	
84	+++	
85	+++	
86	++	
87	+++	
88	+++	
89	+++	
90	+++	
91	++	
92	+++	

93	+++	
94	+++	
95	+++	
96	+++	
97	+++	
98	+++	
99	+	
100	+	
101	+++	
102	+	
103	+++	
104	+++	
105	+++	
106	+++	
107	+++	
108	+++	
109	+++	
110	+++	
111	+++	
112	+++	
113	+++	
114	++	
115	+++	
117	+++	
116	+++	
118	++	
119	+++	
120	+++	
121	+++	
122	+++	
123	+++	
124	+++	
125	+++	
126	+++	

127	+++	
128	+++	
96a	++	
129	+++	
130	+++	
131	+++	
132	+++	
133	+++	
134	+++	
135	+++	
136	++	
137	+++	
138	+++	
139	++	
140	+++	
96b	+++	
141	++	
142	+++	
143	+++	
145	+++	
146	+++	
144	+++	
96e	+	
96d	+++	
105a	+++	
105b	+++	
105f	+++	
147	+++	
148	+++	
149	+++	
150	+++	
151	+++	
152	+++	
153	+++	

Leyenda: +++ $EC_{50} < 10 \mu M$; ++ $EC_{50} 10 < x < 25 \mu M$; + $EC_{50} 25 < x < 50 \mu M$.

Reducción de la agregación de Tau intracelular

Una línea celular de neuroblastoma humano que sobreexpresa la forma de longitud completa de Tau humana que tiene la mutación P301L se cultivó en medio completo [4,5 g/l de DMEM-F12 con Glutamax (Invitrogen), FBS al 15 % (Biochrom), Peni/Strep al 1 % (Invitrogen) complementado con 2,5 µg/ml de antibiótico de selección G418 (Sigma-Aldrich)]. El día anterior al experimento, se colocaron 5×10^5 células/cavidad en una placa de 6 cavidades en 3 ml de medio completo. Al día siguiente, las células se incubaron con DMSO o un compuesto de la presente invención a 5 µM durante 24 h adicionales a 37 °C. Después de la incubación, las células se tripsinizaron, se volvieron a suspender en 100 µl de amortiguador de homogeneización [25 mM de Tris-HCl pH 7,4, 150 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 1 mM de EGTA que contiene inhibidores de la fosfatasa (30 mM de NaF, 0,2 mM de Na_3VO_4 , 1 nM de ácido okadaico, 1 mM de PMSF, 5 mM de $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y cóctel inhibidor de la proteasa (Complete™, Roche)], y luego se lisaron físicamente con tres ciclos rápidos de congelación y descongelación. Luego, las muestras se evaluaron directamente en el ensayo AlphaLISA.

El AlphaLisa cuantificó la Tau fosforilada, agregada y total mediante los siguientes pares de anticuerpos:

- | | Tau13: | Tau total |
|--|---------------------|-----------|
| • Microesferas aceptoras de HT7 + microesferas donantes de biotina (BT)- | | |
| • Microesferas aceptoras de HT7 + microesferas donantes de biotina (BT)-HT7: | | |
| | Tau humana agregada | |

La Tau13 (Abcam) se biotiniló mediante el kit de biotinilación de fase sólida EZ-Link® NHS-PEO (Thermo Scientific), mientras que HT7-biotina provenía de una fuente comercial (Thermo Scientific).

Para cada par de anticuerpos, se optimizó la concentración de microesferas aceptoras y anticuerpos biotinilados. Todas las muestras se evaluaron primero en una serie de dilución en PBS para identificar el rango lineal y la dilución óptima para cada muestra y ensayo. Para el protocolo final, se agregaron los siguientes reactivos en una placa OptiPlate blanca de 384 cavidades (PerkinElmer):

- 5 μ l de muestra diluida de prueba
- 20 μ l de las microesferas aceptoras de la mezcla biotina-mAb en las siguientes concentraciones finales:

- HT7-BT a 1,25 nM en combinación con microesferas aceptoras de HT7 a 10 µg/ml
- Tau13-BT a 5 nM en combinación con microesferas aceptoras de HT7 a 2,5 µg/ml

Después de la incubación de esta mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se agregaron 25 µl de microesferas donantes de estreptavidina (Perkin Elmer) a 25 µg/ml en la oscuridad. Las placas se analizaron después de 30 min de incubación con el instrumento EnSpire Alpha y EnSpire Workstation versión 3.00. Los datos para la Tau agregada se normalizaron a la Tau total y luego se expresaron como porcentaje de las células tratadas con DMSO.

Se midieron los siguientes compuestos de ejemplo:

Tabla 8

Ejemplo	% de reducción de la agregación de Tau intracelular
6	++
12	++
14	++
19	++
45	+++
52	+
55	+
64	+
69	+++
70	++

Leyenda: +++ %>50; ++ % 50<x<25; + % 25<x<10.

Eficacia *in vivo* de los compuestos de la presente invención

Diseño de estudio *in vivo* para la prueba del Ejemplo 12 y el Ejemplo 45

Los ratones rTg4510 transgénicos dobles expresan la Tau humana de longitud completa que porta la mutación P301L (Tau4R0N-P301L) bajo el control del promotor CaMKII inducible por tet (Ramsden y otros, J. Neurosci., 2005 • 25(46):10637–10647). Se usaron ratones transgénicos individuales que expresaban solo el transactivador controlado por tetraciclina (tTA) como controles de genotipo. El estudio comprendió 4

grupos de tratamiento (n = 15 hembras para el grupo tTA y n = 11 ratones hembras/grupo para el tratamiento) con la siguiente distribución grupal (ver Tabla 9). Los compuestos o el control del vehículo se administraron una vez al día o dos veces al día mediante sonda durante 1 mes a partir de la edad de 5 meses. Todos los ratones recibieron 200 ppm de doxiciclina en chow durante 3 semanas más una dosis de carga en agua potable durante los primeros dos días a 1,5 mg/ml en sacarosa al 4 %. La administración de doxiciclina en la dosificación comenzó en la semana 2 y duró todo el período de dosificación.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) se realizó en todos los animales, mientras que la histología para Tau con plegamiento incorrecto (MC1), microglia total (Iba1) y microglia fagocítica (CD68) se realizó en 10 animales/grupo.

Tabla 9: Diseño de estudio *in vivo* para la prueba del Ejemplo 12 y el Ejemplo 45

Genotipo	Número de ratones	Tratamiento/dosis
tTA	15	Vehículo ^(a)
rTg4510	11	Vehículo ^(a)
rTg4510	11	Ejemplo 12 (30 mg/kg dos veces al día)
rTg4510	11	Ejemplo 45 (30 mg/kg dos veces al día)

(a) vehículo: 0,5 % m/v de hidroxipropilmetilcelulosa 4000 cps; 0,5 % m/v

Tween 80

Recolección y análisis de líquido cefalorraquídeo (CSF)

Los ratones se anestesiaron profundamente mediante anestesia inyectable estándar y se perfundieron transcardialmente con PBS frío. El pelaje y la piel del cuello se eliminaron con unas tijeras quirúrgicas (el ratón no se decapitó). El tejido que rodea la base del cráneo y el tronco encefálico se retiró cuidadosamente mediante disección roma con un sangrado mínimo. Una vez que las meninges se expusieron en la base del cráneo, en el área del agujero occipital, se sostuvo una aguja de mariposa 27ga perpendicular al cráneo y se insertó lateralmente en el espacio del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las muestras se sumergieron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta que se realizó un análisis bioquímico mediante AlphaLISA. La Tau humana total en Tau CSF se cuantificó usando los siguientes pares de anticuerpos: perlas de aceptor HT7 + perlas de donante (BT)-Tau13 de biotina. El anticuerpo Tau13 (Abcam) se biotiniló utilizando el kit de biotinilación en fase sólida

EZ-Link® NHS-PEO (Thermo Scientific). Para el protocolo final, se agregaron los siguientes reactivos en una placa OptiPlate blanca de 384 cavidades (PerkinElmer):

- 5 µl de muestra diluida de prueba
- 20 µL de la mezcla de perlas aceptoras de biotina-mAb en las concentraciones finales: Tau13-BT a 0,6 nM en combinación con perlas de HT7-Acc a 2,5 µg/ml

Después de la incubación de esta mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregaron 25 µl de microesferas donantes de estreptavidina (Perkin Elmer) a 25 µg/ml en la oscuridad. Las placas se analizaron después de 30 minutos de incubación con el instrumento EnSpire Alpha y EnSpire Workstation versión 3.00. Los datos se analizaron mediante ANOVA de 1 vía seguido de comparaciones post hoc y las estadísticas mostradas se refieren a diferencias en comparación con los ratones rTg4510 tratados con vehículo.

Como se muestra en la Figura 1, tanto el Ejemplo 12 como el Ejemplo 45 disminuyeron los niveles de Tau en CSF.

Evaluación histológica de ratones rTg4510 tratados con el Ejemplo 12 y el Ejemplo 45

Después de la perfusión, se extrajeron cerebros y se hemiseccionaron hemi-sagitalmente. Los hemisferios derechos se fijaron en paraformaldehído al 4 % en PBS durante tres horas a temperatura ambiente, se criopreservaron por inmersión en sacarosa al 15 % a 4 °C durante tres días y se prepararon para la criosección. Los hemisferios fijos se congelaron luego en hielo seco en medio OCT en moldes criogénicos y se seccionaron sagitalmente (10 µm de grosor) con criotomo Leica CM3050. Se recogieron secciones de 10 ratones por grupo de alrededor de 12 niveles mediolaterales. Se usó un conjunto aleatorio sistemático de secciones de siete niveles sagitales por animal para cuantificar la inmunorreactividad Iba1 y CD68, mientras que 1 sección/animal del nivel medio-lateral 4 se usó para evaluar el plegamiento incorrecto de Tau (anticuerpo monoclonal MC1). Las criosecciones se eliminaron de -20 °C y se secaron al aire durante 25 minutos a temperatura ambiente. El tejido cerebral se rodeó con un bloqueador líquido de pap pen y se lavó una vez 5 minutos y una vez 10 minutos en PBS a temperatura ambiente. El bloqueo y la permeabilización se realizaron durante 2 horas a temperatura ambiente con un 10 % de suero de cabra normal (NGS) y un 0,25 % de Triton X-100 en PBS. Las secciones se secaron en papel y se incubaron con anticuerpo monoclonal de ratón MC1 diluido 1:1000 en PBS

que contenía 5 % de NGS y 0,25 % de Triton X-100 durante la noche a 4 °C en una cámara húmeda. Las secciones se lavaron tres veces 10 minutos en PBS a temperatura ambiente y se incubaron con un anticuerpo secundario IgG (H + L) de cabra marcado con Cy3 (Jackson) diluido 1:1000 en PBS durante 30 minutos a temperatura ambiente protegidas de la luz. Después de tres lavados durante 10 minutos en PBS, las secciones se incubaron con una solución Sudan Black al 0,1 % (Sigma) en etanol al 70 % durante 30 segundos a temperatura ambiente para reducir la autofluorescencia del tejido. Las secciones se lavaron tres veces durante 10 minutos en PBS, se montaron usando reactivo Antifade Gold ProLong con DAPI (Molecular Probes) y se cubrieron con un cubreobjetos. Las secciones se fotografiaron usando un escáner de diapositivas digital (Panoramic 250 Flash, 3D Histech Ltd.) y se cuantificaron usando el software de visualización de imágenes Visiopharm.

La tinción de MC1 se analizó en la corteza frontal en las capas corticales superiores. Se dibujó una región de interés (ROI) correspondiente a un campo de visión con un aumento de 20x alrededor de la corteza frontal. Esta ROI se analizó en Visiopharm utilizando un umbral predeterminado para la tinción de MC1 con un umbral de intensidad de píxeles superior a 30 (imágenes de 8 bits) y excluyendo todos los objetos detectados menores de 20 μm^2 . Los datos fueron analizados por ANOVA de 1 vía seguido de prueba post-hoc.

Como se muestra en la Figura 2, tanto el Ejemplo 12 como el Ejemplo 45 disminuyeron el área positiva de MC1. Estos datos indican que el tratamiento con el Ejemplo 12 y el Ejemplo 45 en rTg4510 disminuye los niveles de Tau con plegamiento incorrecto en este modelo transgénico de Tau agresivo.

Para evaluar si el efecto descrito anteriormente de los compuestos probados en Tau también tuvo un efecto sobre los marcadores de neuroinflamación, se marcaron las secciones para clon FA-11 de CD68 anti ratón de rata (BD Biosciences), anticuerpo policlonal de cabra anti Iba1 (Abcam) y se contratiñeron con DAPI. La unión de anticuerpos se visualizó usando anticuerpos secundarios marcados con fluorescencia altamente absorbidos (Thermo Fisher). El anticuerpo se diluyó en diluyente de anticuerpo (Dako), la unión de IgG endógena inespecífica se bloqueó con suero MOM (Vector) antes de la incubación primaria. Las secciones montadas se fotografiaron como un todo en un escáner de diapositivas Axio Scan Z1 accionado por el software ZEN con un aumento de 20x (objetivo apocromático plan), usando iluminación LED (Colibri2) y una cámara monocromática Orca Flash 4.0 sensible. Los datos se analizaron mediante ANOVA de 1 vía seguido de comparaciones post hoc y

las estadísticas mostradas se refieren a diferencias en comparación con los ratones rTg4510 tratados con vehículo.

Como se muestra en la Figura 3A, tanto el Ejemplo 12 como el Ejemplo 45 disminuyeron la microgliosis medida como área inmunorreactiva Iba1. Además, tanto el Ejemplo 12 como el 45 disminuyeron las células microgliales fagocíticas altamente activadas que son positivas para CD68 (Figura 3B). Tomados en conjunto, estos datos indican que el tratamiento con el Ejemplo 12 y el Ejemplo 45 en rTg4510 disminuye los niveles de neuroinflamación en este modelo transgénico agresivo de Tau.

Reducción del pliegue incorrecto de Tau en ovillos neurofibrilares (NFT) de secciones cerebrales de AD y PSP humanas

Se obtuvieron secciones frescas de tejido congelado de un caso de AD y dos casos de PSP de un distribuidor comercial (Tissue Solutions, Reino Unido). Las secciones de tejido se incubaron con el Ejemplo 45 a 100 μ M o DMSO a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 horas en una cámara húmeda. Después de la incubación, las secciones se lavaron tres veces en PBS, se fijaron durante 10 minutos a 4 °C con paraformaldehído (PFA; Sigma), y luego se lavaron nuevamente tres veces en PBS. Las secciones se permeabilizaron en tampón de bloqueo (PBS, suero de cabra puro al 10 % (NGS), 0,25 % de Triton X) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después del bloqueo, las secciones se incubaron durante la noche a 4 °C con un anticuerpo conformacional Tau (anticuerpo monoclonal MC1) en tampón de bloqueo (5 % de NGS, 0,25 % de Tritón X). Al día siguiente, las secciones se lavaron tres veces durante cinco minutos en PBS y se incubaron con un anticuerpo anti-ratón AffiniPure de cabra conjugado con Cy3 (laboratorios Jackson) durante 1 hora a temperatura ambiente. El exceso de anticuerpo se lavó tres veces durante cinco minutos en PBS. Para disminuir la autofluorescencia, las secciones se incubaron con Sudan Black al 0,1 % disuelto en etanol al 70 % (Sigma) durante ocho minutos a temperatura ambiente. Finalmente, las secciones se lavaron cinco veces durante cinco minutos en PBS y se montaron bajo cubreobjetos usando el reactivo ProLong Gold Antifade con DAPI (Invitrogen). Luego, las secciones se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas antes de tomarse imágenes con un escáner de diapositivas digital (Pannoramic P250 Flash III, 3D Histech Ltd.) y cuantificarse el plegamiento incorrecto de Tau en NFT usando el software Visiopharm. Como se muestra en la Figura 4, el Ejemplo 45 reduce el plegamiento incorrecto de Tau en NFT de alrededor del 30 % con una potencia similar en muestras de cerebro humano con AD y PSP.

Autorradiografía de alta resolución ex vivo con ³H-Ejemplo 45 en secciones de cerebro humano con AD

Se obtuvieron secciones frescas de tejido congelado de un caso de AD de un distribuidor comercial (Tissue Solutions, Reino Unido). Para la autorradiografía, las secciones del cerebro se fijaron durante 15 minutos a 4 °C con 4 % de PFA (Sigma). Las secciones se incubaron con [³H]-Ejemplo 45 a 20 nM solo o junto con 5 μM del Ejemplo 45 no radiactivo durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, las secciones se lavaron de la siguiente manera: primero, en tampón helado durante 1 minuto, luego, en etanol al 70 % helado dos veces durante 1 minuto, en tampón helado durante 1 minuto y finalmente, se enjuagaron brevemente en agua destilada helada. Las secciones se secaron posteriormente durante 1 hora bajo una corriente de aire y luego se expusieron a Ilford Nuclear Emulsion Type K5 (Agar Scientific) durante 5 días a 4 °C en una caja de almacenamiento de portaobjetos a prueba de luz. La exposición a la emulsión siempre se realizó en un cuarto oscuro iluminado con una luz de seguridad y los fragmentos de la emulsión se fundieron en un volumen igual de agua precalentada a 40 °C, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de 5 días, las secciones se desarrollaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las secciones se montaron usando el reactivo ProLong Gold Antifade (Invitrogen) y se tomó una imagen de un escáner de diapositivas digital (Pannoramic P250 Flash III, 3D Histech Ltd.)

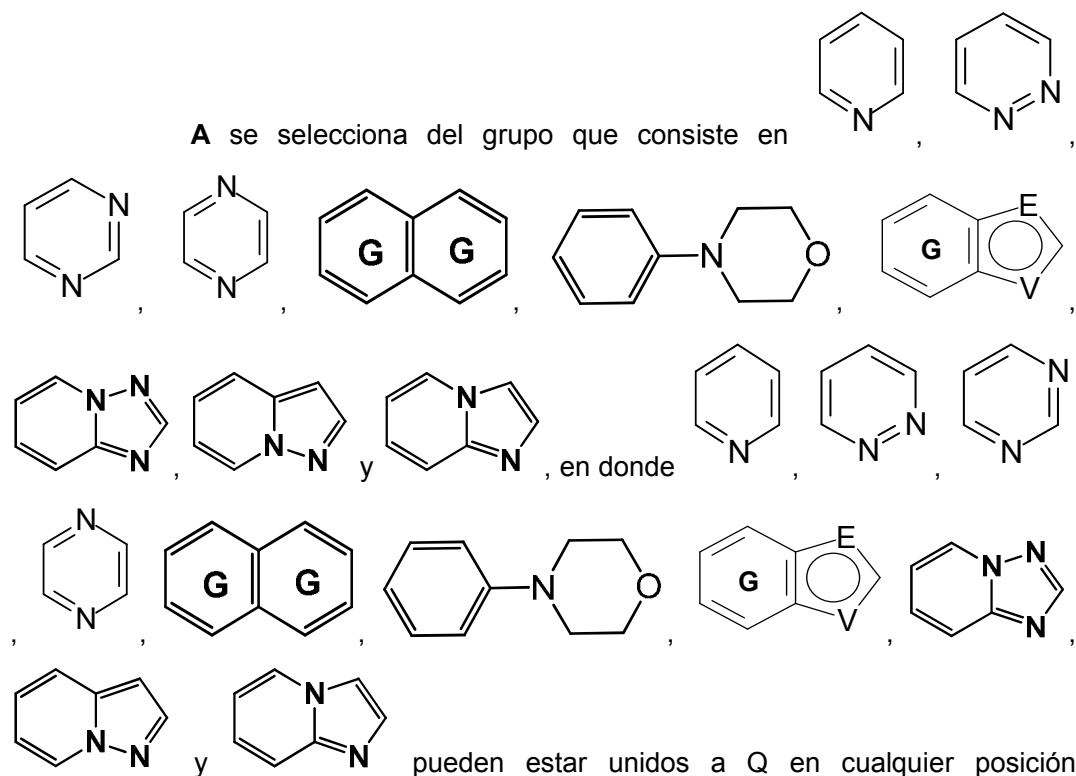
Como se muestra en la Figura 5, el Ejemplo 45 muestra un involucramiento del objetivo específico en NFT de Tau en muestras de cerebro humano con AD.

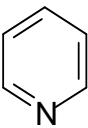
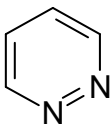
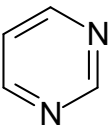
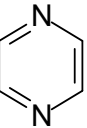
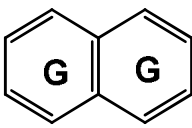
Ref. Vossius: AA2936 PCT

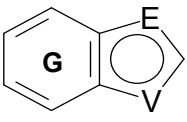
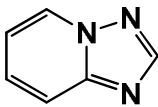
1. Un compuesto de la Fórmula (I):

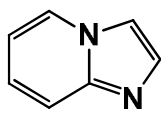
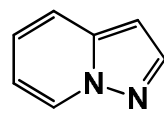


en donde



disponible, en donde , , ,  y  se

sustituye por uno o más sustituyentes R^i , y en donde , ,



y puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R ;

B se selecciona del grupo que consiste en O y NR^a ;

E y V se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, NR^5 , O y S;

G se selecciona del grupo que consiste en un anillo de benceno, un anillo de pirimidina y un anillo de piridina;

J se selecciona del grupo que consiste en O y $N-R^1$;

Q se selecciona del grupo que consiste en N y $C-R^1$;

Y se selecciona del grupo que consiste en CZ y N, siempre que cuando Y sea N e Y^1 , Y^2 e Y^3 sean CZ, B sea N-alquilo u O;

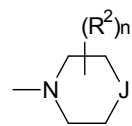
Y^1 se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

Y^3 se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, O-alquilo, alquilo y CN;

R se selecciona independientemente del grupo que consiste en

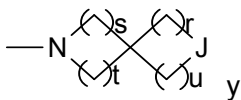
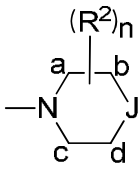


y $-NR^3R^4$;

R^a se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, o dos cualquiera de R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g se pueden unir para formar un anillo de 3 a 8 miembros;

R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en –

halógeno, –O–alquilo, –CF₃, –CN, –NR³R⁴,  y , en donde un puente que contiene un átomo de C₁₋₂ carbono puede estar presente entre un átomo de carbono y el átomo de carbono c o d o en donde un puente que contiene un átomo de C₁₋₂ carbono puede estar presente entre el átomo de carbono b y el átomo de carbono c o d;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, F y =O, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, –OH u –O–alquilo y en donde si dos R^2 son geminales, pueden unirse para formar un anillo de 3 a 6 miembros;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, –OH o –O–alquilo;

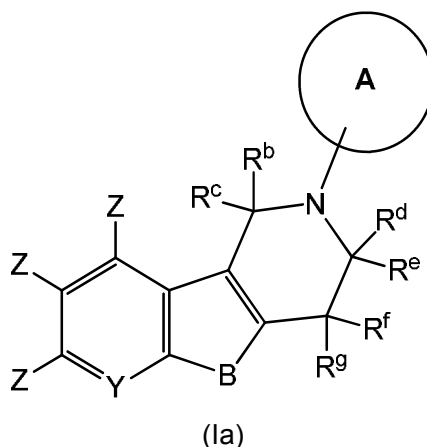
R^5 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

r y s son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

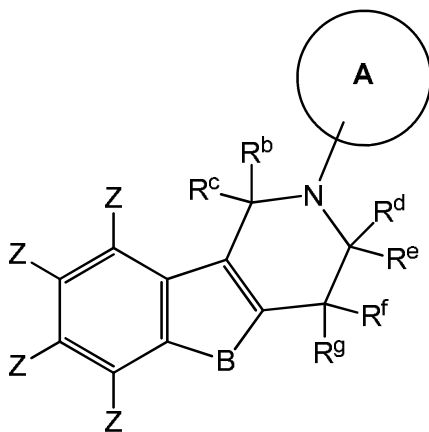
t y u son independientemente 1, 2 o 3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de la Fórmula (Ia):



En donde **A**, **B**, **R^b**, **R^c**, **R^d**, **R^e**, **R^f**, **R^g**, **Y** y **Z** son como se definen en la reivindicación 1.

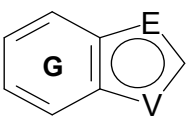
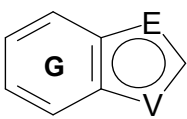
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de la Fórmula (Ib):

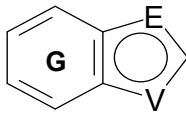


(Ib)

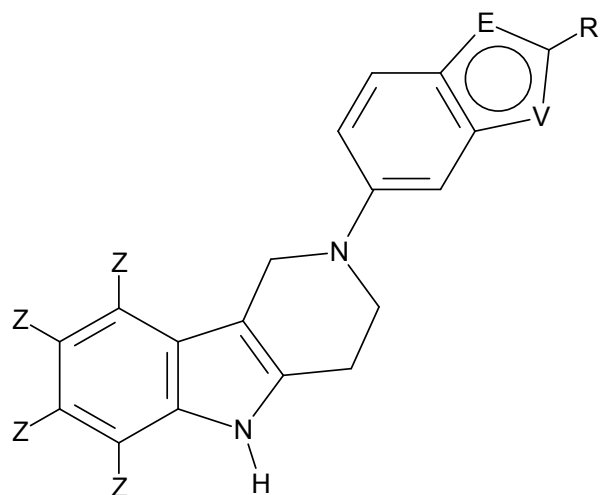
en donde **A**, **B**, **R^b**, **R^c**, **R^d**, **R^e**, **R^f**, **R^g** y **Z** son como se definen en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a

3, en donde **A** es , en donde  se puede unir a Q o a N

en cualquier posición disponible, y en donde  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes **R**.

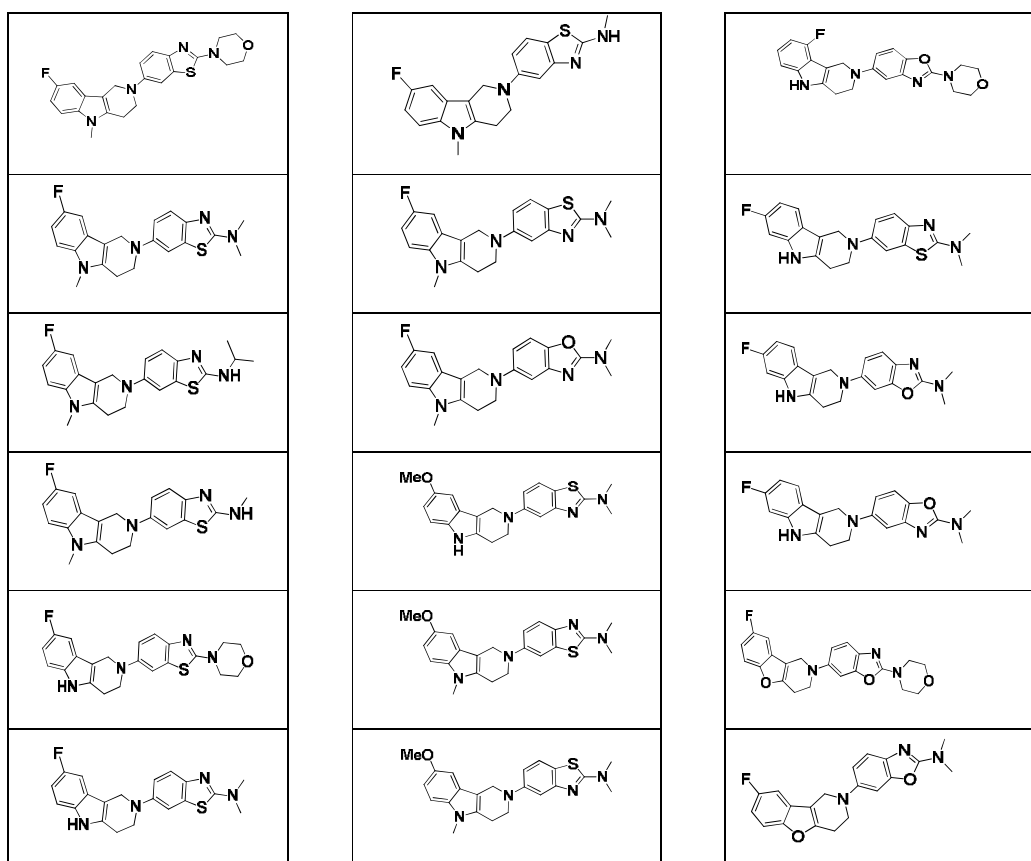
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un compuesto de la Fórmula (Ic):

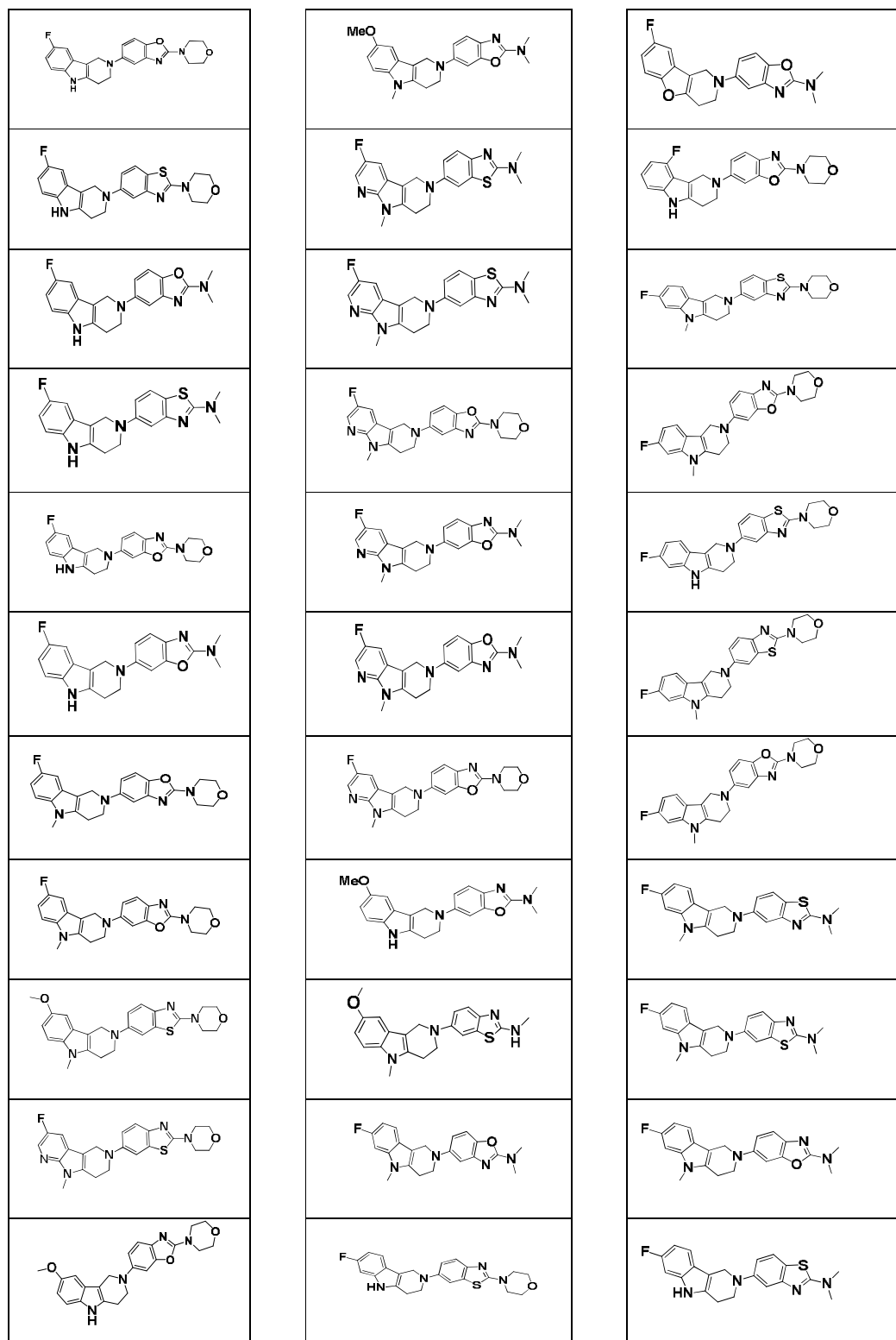


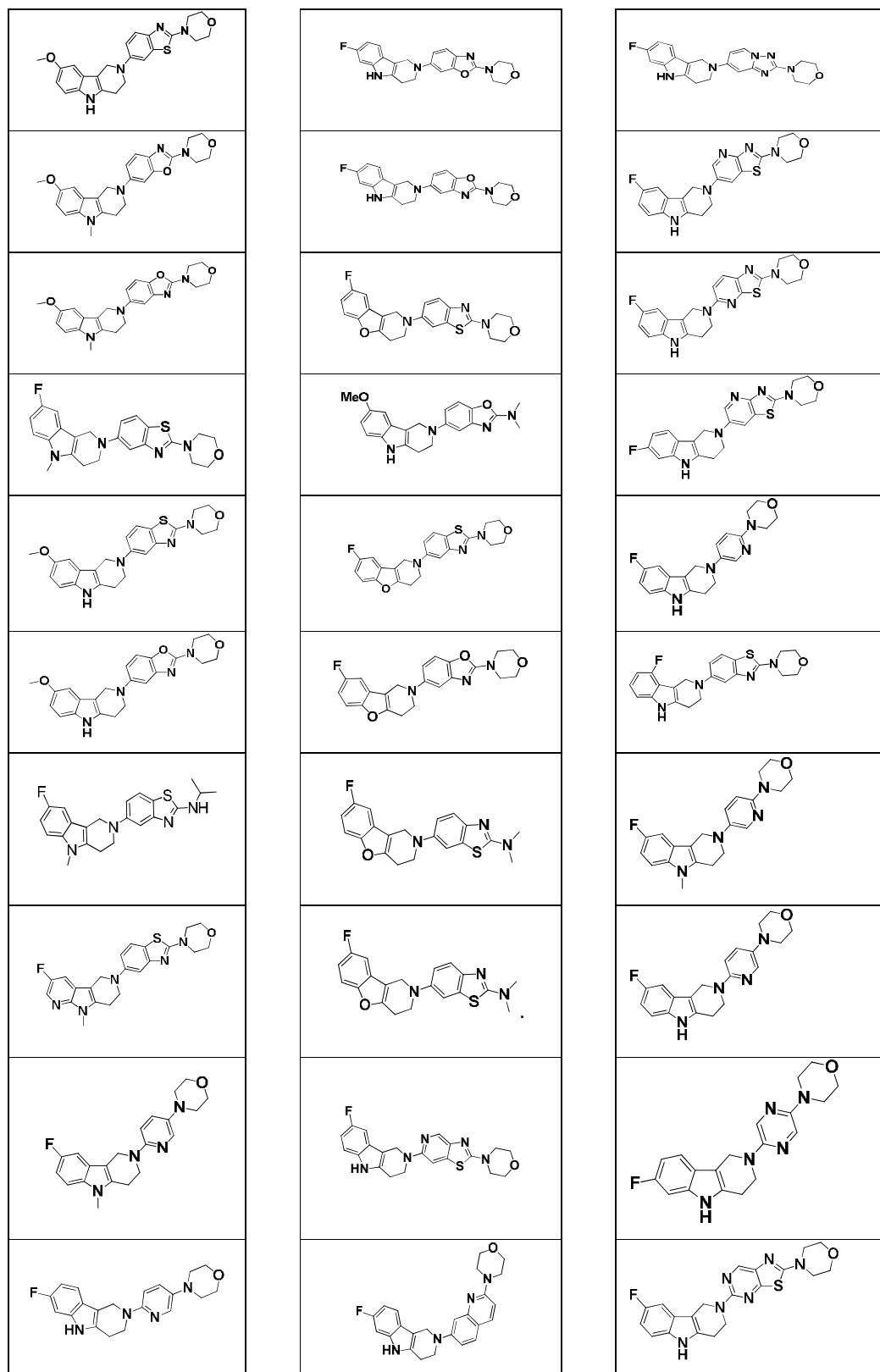
(Ic)

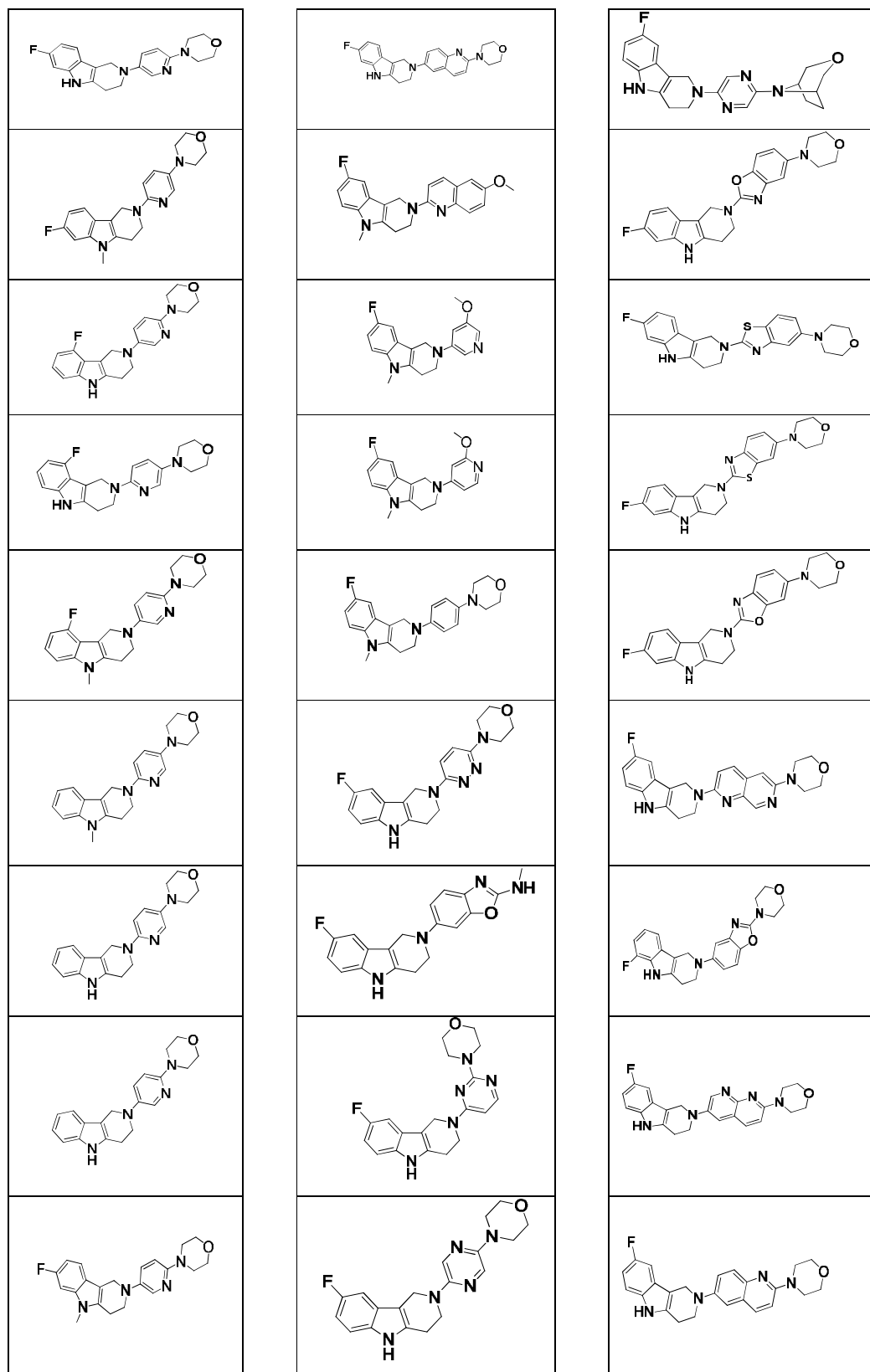
en donde **E**, **R**, **V** y **Z** son como se definen en la reivindicación 1.

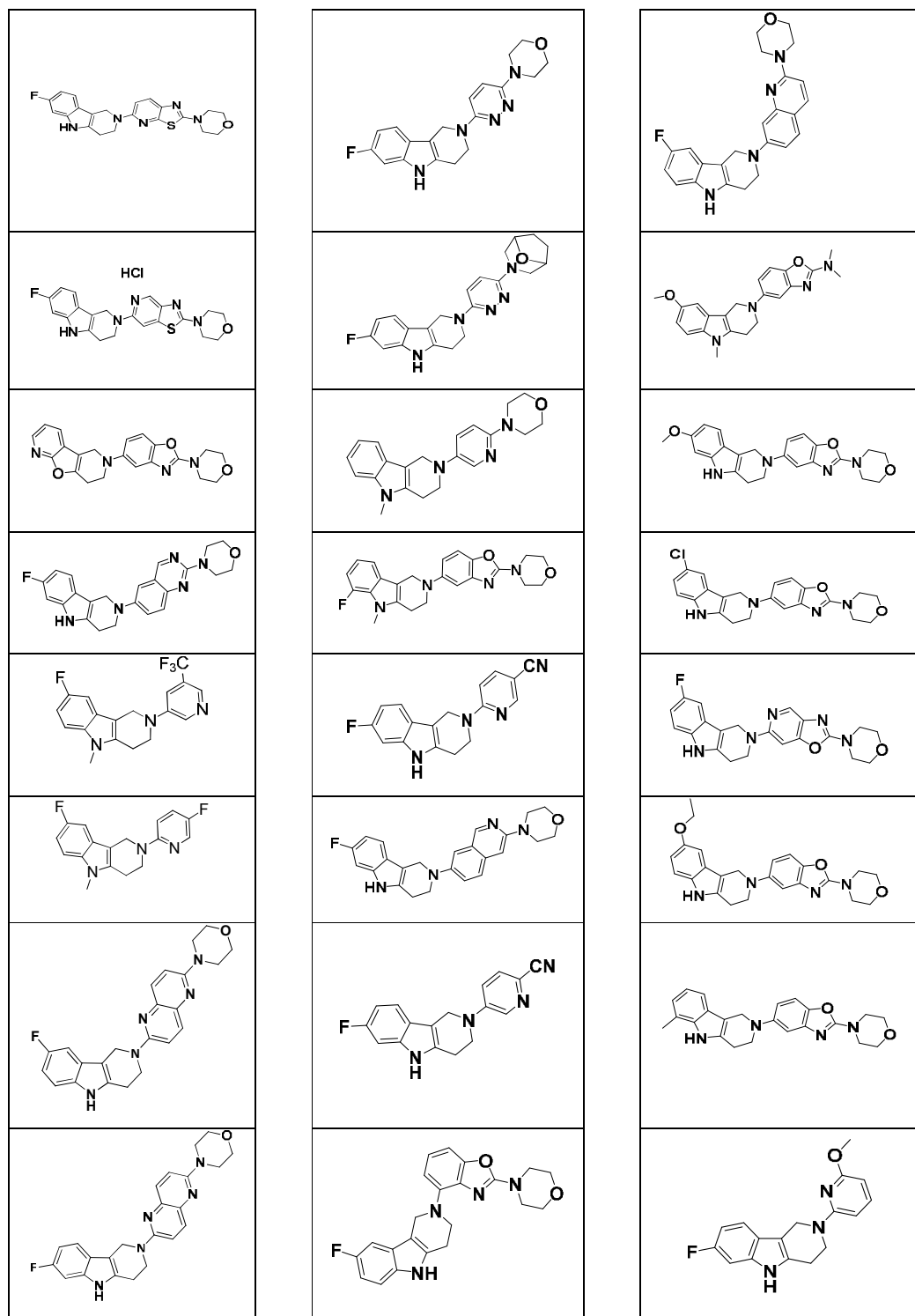
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

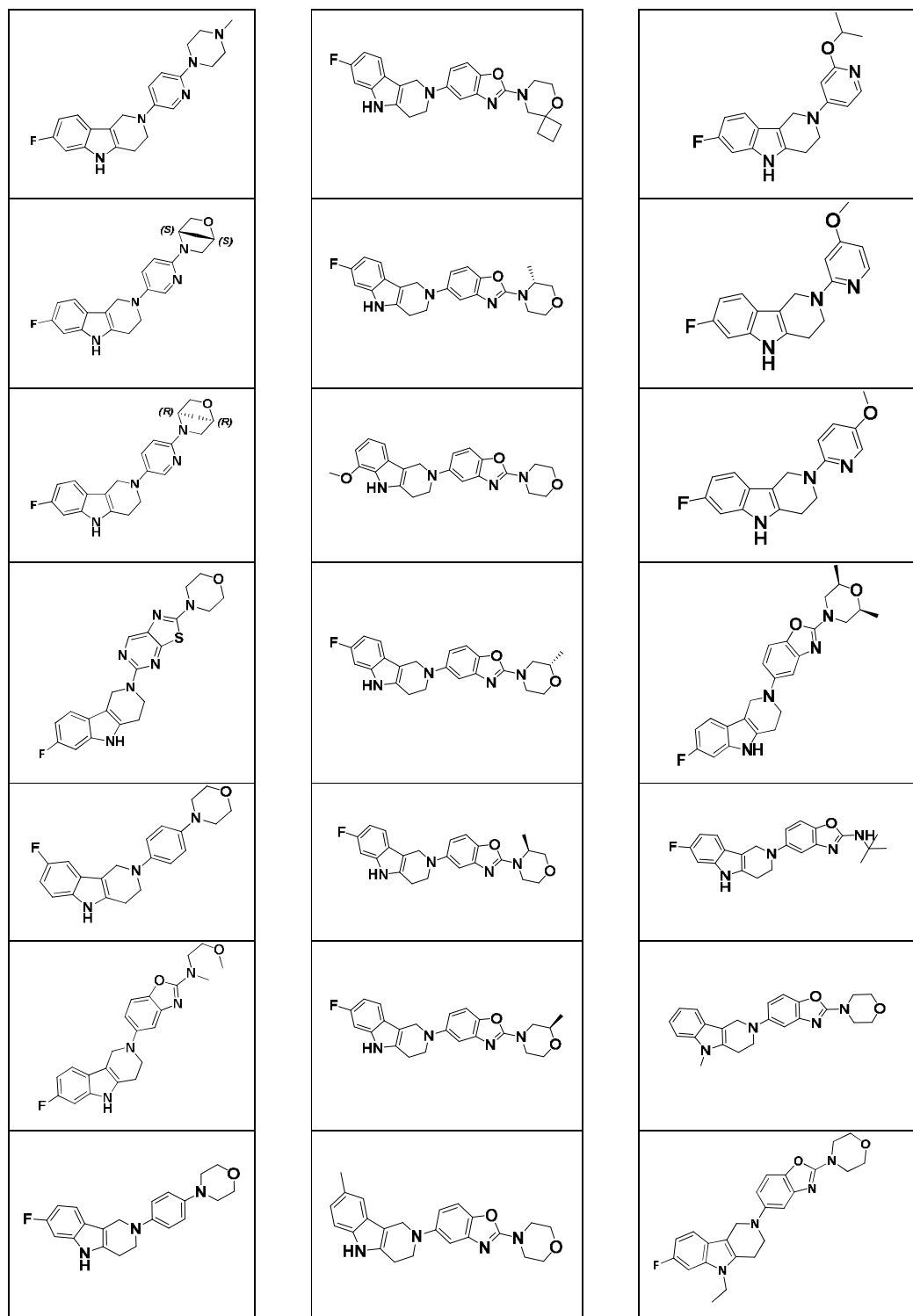


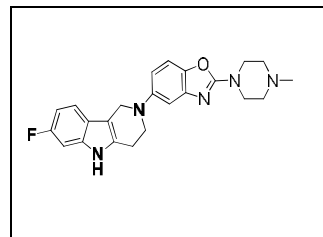
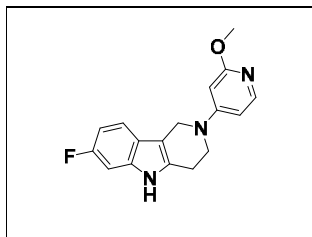
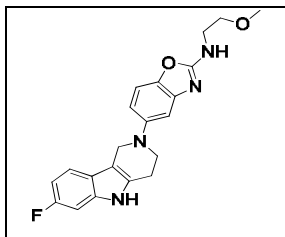








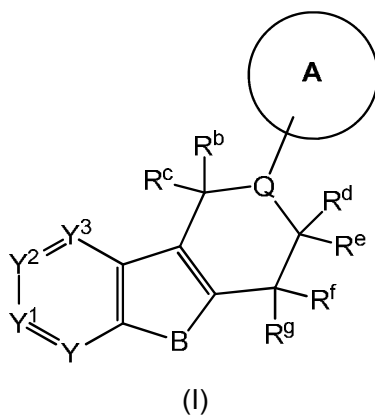




7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y, opcionalmente, un portador o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

8. El compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un medicamento.

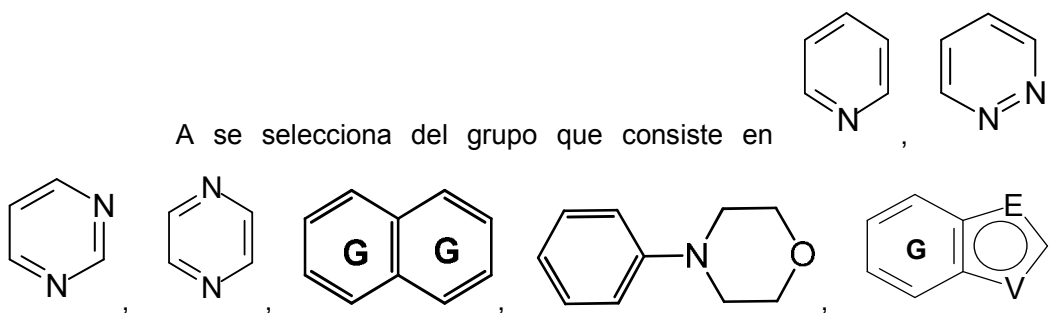
9. Un compuesto de la Fórmula (I):

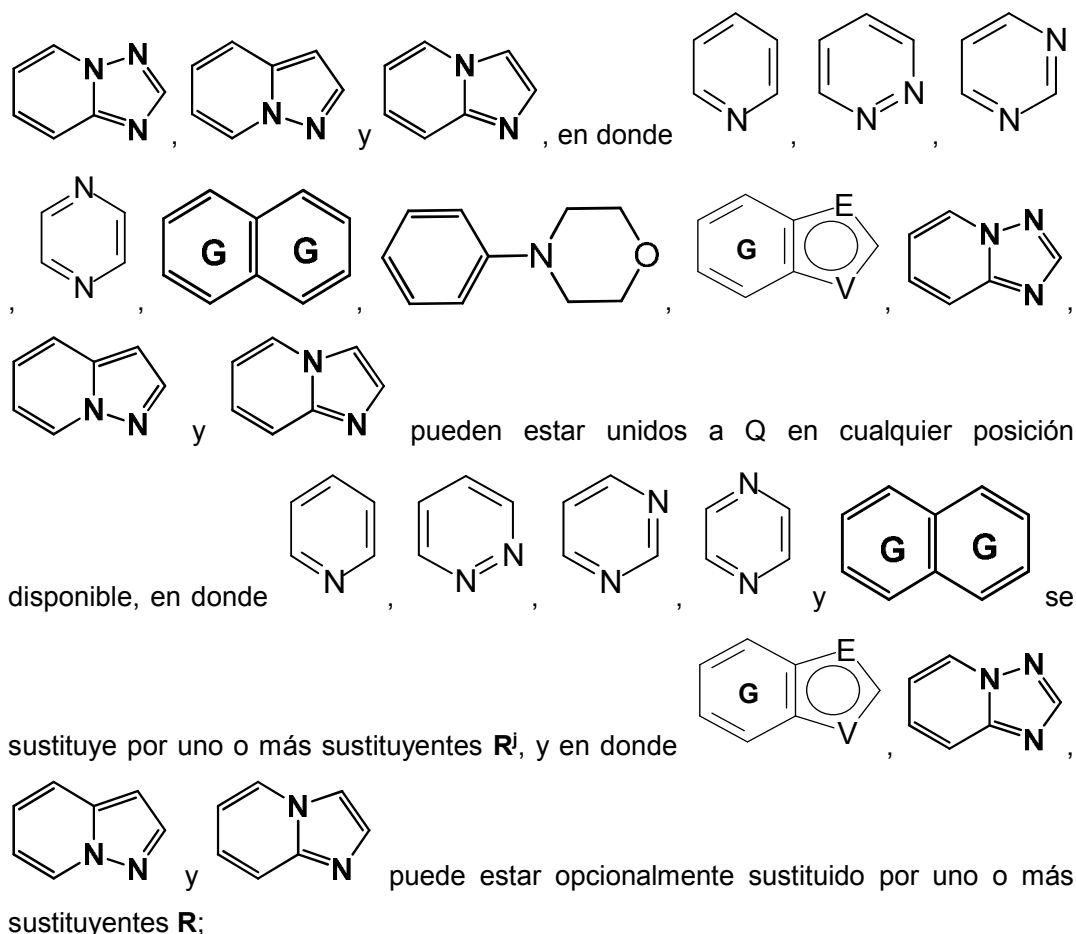


y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, profármacos, hidratos, solvatos y polimorfos de este;

para su uso en el tratamiento, alivio o prevención de un trastorno o anomalía asociado con los agregados de proteína Tau,

en donde





B se selecciona del grupo que consiste en O y NR^a ;

E y **V** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, NR^5 , O y S;

G se selecciona del grupo que consiste en un anillo de benceno, un anillo de pirimidina y un anillo de piridina;

J se selecciona del grupo que consiste en O y $N-R^1$;

Q se selecciona del grupo que consiste en N y $C-R^1$;

Y se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

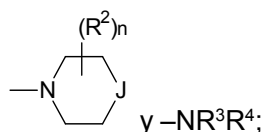
Y¹ se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

Y² se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

Y³ se selecciona del grupo que consiste en CZ y N;

Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, O–alquilo, alquilo y CN;

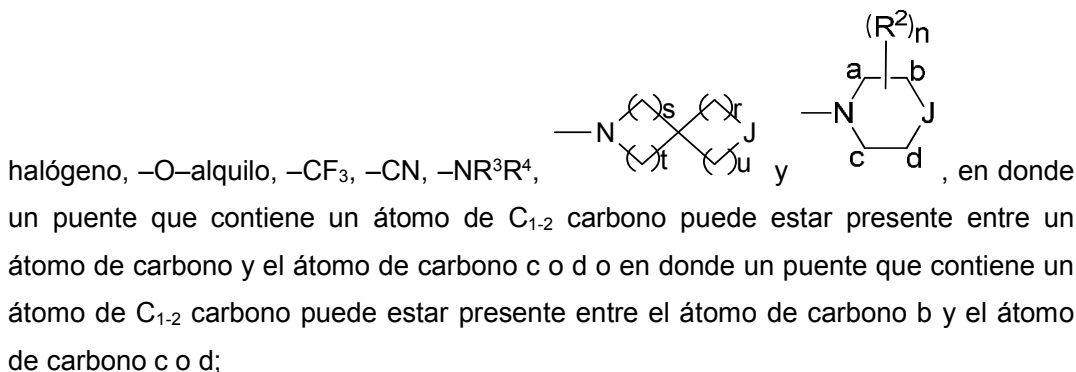
R se selecciona independientemente del grupo que consiste en



R^a se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, o dos cualquiera de **R^b, R^c, R^d, R^e, R^f y R^g** se pueden unir para formar un anillo de 3 a 8 miembros;

R^j se selecciona independientemente del grupo que consiste en –



R¹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, F y =O, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, –OH u –O–alquilo y en donde si dos **R²** son geminales, pueden unirse para formar un anillo de 3 a 6 miembros;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, –OH o –O–alquilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

r y **s** son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

t y **u** son independientemente 1, 2 o 3.

10. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto de Fórmula (I) es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

11. Un método para tratar, prevenir o aliviar un trastorno o anomalía asociado con agregados de proteína Tau, en donde el método comprende administrar

una cantidad eficaz de un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a un sujeto que lo necesite.

12. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de un trastorno o anomalía asociado con los agregados de proteína Tau.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, el método de acuerdo con la reivindicación 11, o el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el trastorno se selecciona de la enfermedad de Alzheimer (AD), AD familiar, tauopatía primaria relacionada con la edad (PART), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), miositis por cuerpos de inclusión, angiopatía amiloide cerebral por proteína priónica, lesión cerebral traumática (TBI), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de la motoneurona no de Guam con ovillos neurofibrilares, argirofilia granulosa, degeneración corticobasal (CDB), ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Hallervorden-Spatz, atrofia multisistémica (MSA), enfermedad de Niemann-Pick tipo C, degeneración pallido-ponto-nigral, enfermedad de Pick (PiD), gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), panencefalitis esclerosante subaguda, demencia con predominio de ovillos, parkinsonismo posencefálico, distrofia miotónica, panencefalopatía esclerosante subaguda, mutaciones en LRRK2, encefalopatía traumática crónica (CTE), demencia británica familiar, demencia danesa familiar, otras degeneraciones lobulares frontotemporales, parkinsonismo de Guadalupe, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, retraso mental relacionado con SLC9A6, tauopatía de la sustancia blanca con inclusiones gliales globulares, epilepsia, demencia por cuerpos de Lewy (LBD), deterioro cognitivo leve (MCI), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el VIH, diabetes de aparición en la adultez, amiloidosis cardíaca senil, glaucoma, apoplejía isquémica, psicosis en la AD y la enfermedad de Huntington, preferentemente la enfermedad de Alzheimer (AD), degeneración corticobasal (CDB), enfermedad de Pick (EPI) y parálisis supranuclear progresiva (PSP).

14. El compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 para su uso en la disminución de la agregación de Tau.

15. El compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 para su uso en la prevención de la formación de agregados de Tau y/o para su uso en la inhibición de la agregación de Tau.

16. El compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 para su uso en la interferencia intracelular con agregados de Tau.

17. El compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 para su uso en la reducción del plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau *in vivo*.

18. El compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 para su uso en la reducción de marcadores neuroinflamatorios.

19. Un método para disminuir la agregación de Tau, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a un sujeto que lo necesite.

20. Un método para prevenir la formación de agregados de Tau y/o para inhibir la agregación de Tau, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a un sujeto que lo necesite.

21. Un método para interferir intracelularmente con agregados de Tau, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a un sujeto que lo necesite.

22. Un método para reducir el plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau *in vivo*, el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a un sujeto que lo necesite.

23. Un método para reducir marcadores neuroinflamatorios, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 a un sujeto que lo necesite.

24. El uso de un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 en la fabricación de un medicamento para disminuir la agregación de Tau.

25. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 en la fabricación de un medicamento para prevenir la formación de agregados de Tau y/o para la inhibición de la agregación de Tau.

26. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 en la fabricación de un medicamento para interferir intracelularmente con agregados de Tau.

27. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 en la fabricación de un medicamento para reducir el plegamiento incorrecto y la hiperfosforilación de Tau *in vivo*.

28. El uso de un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 en la fabricación de un medicamento para reducir marcadores neuroinflamatorios.

29. Una mezcla que comprende un compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos un compuesto biológicamente activo adicional seleccionado de un agente terapéutico diferente del compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

en donde la mezcla además comprende al menos uno de un portador, un diluyente y un excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

30. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el compuesto y/o el compuesto biológicamente activo adicional están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz.

31. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 29 o 30, en donde el compuesto biológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en compuestos contra el estrés oxidativo, compuestos antiapoptóticos, quelantes de metal, inhibidores de la reparación del ADN tales como pirenzepina y metabolitos, ácido 3-amino-1-propansulfónico (3APS), 1,3-propandisulfonato (1,3PDS), activadores de la α -secretasa, inhibidores de la β -secretasa y la γ -secretasa, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa 3, inhibidores de O-GlcNAcase (OGA), neurotransmisor, rompedores de lámina β , agentes atrayentes para la eliminación/disminución beta amiloide de componentes celulares, inhibidores de la beta amiloide truncada del terminal N, que incluye amiloide beta 3-42 piroglutamada, moléculas antiinflamatorias o inhibidores de la colinesterasa (ChEI) tales como tacrina, rivastigmina, donepezilo y/o galantamina, agonistas de M1, otros fármacos que incluyen cualquier amiloide o fármaco que modifique la Tau y suplementos nutritivos, un anticuerpo, que incluye

cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales de este o una vacuna.

32. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un inhibidor de la colinesterasa (ChEI).

33. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el compuesto biológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina, niacina y memantina.

34. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un anticuerpo, en particular un anticuerpo monoclonal, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales de este.

35. La mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 34, en donde el compuesto y/o el compuesto biológicamente activo adicional están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz.

36. El uso del compuesto como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9 como una referencia analítica o una herramienta de cribado *in vitro*.

Nueva solicitud PCT

AC Immune SA

Ref. Vossius: AA2936 PCT

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que pueden emplearse en el tratamiento, alivio o prevención de un grupo de trastornos y anomalías asociados con los agregados de proteínas Tau (unidad asociada a tubulina) que incluyen, entre otros, los ovillos neurofibrilares (NFT), tal como la enfermedad de Alzheimer (AD).

Nueva solicitud PCT

AC Immune SA

Ref. Vossius: AA2936 PCT

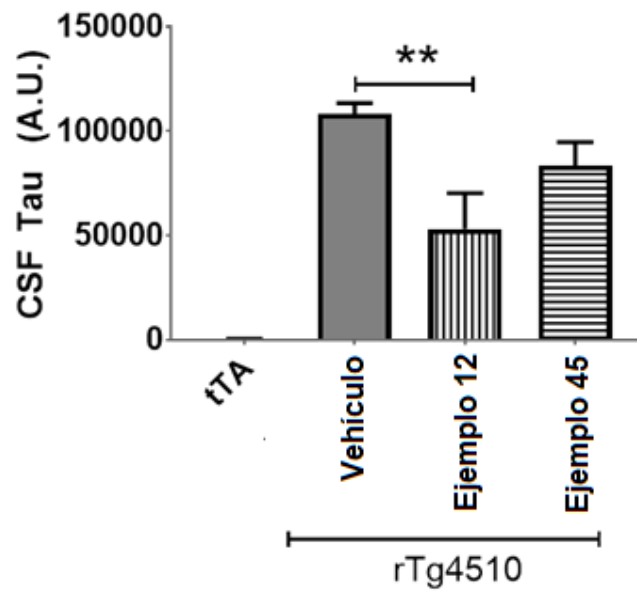


Figura 1

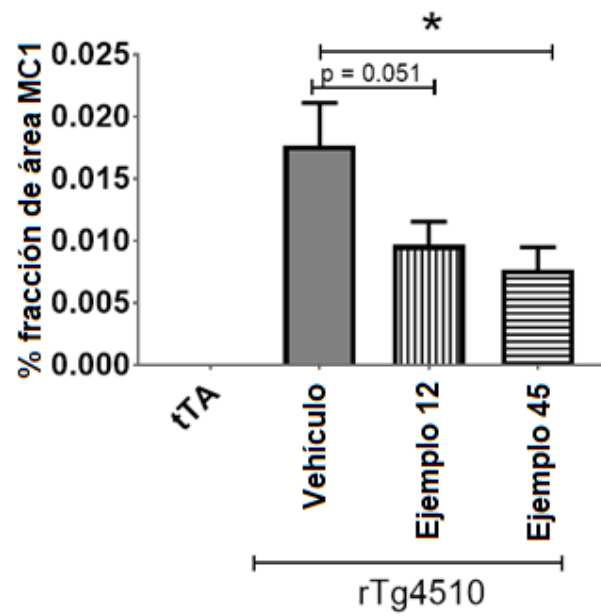


Figura 2

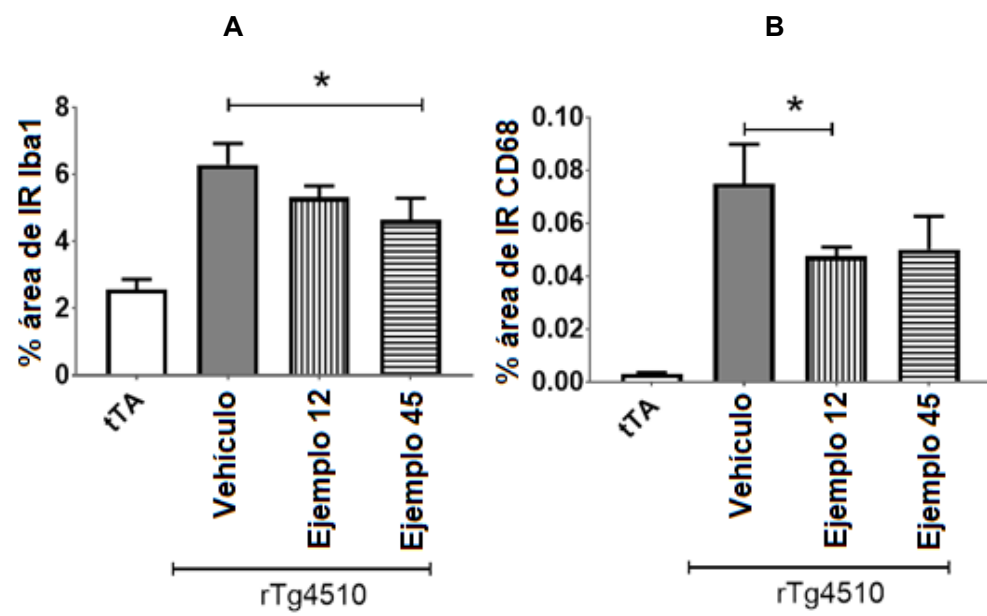


Figura 3

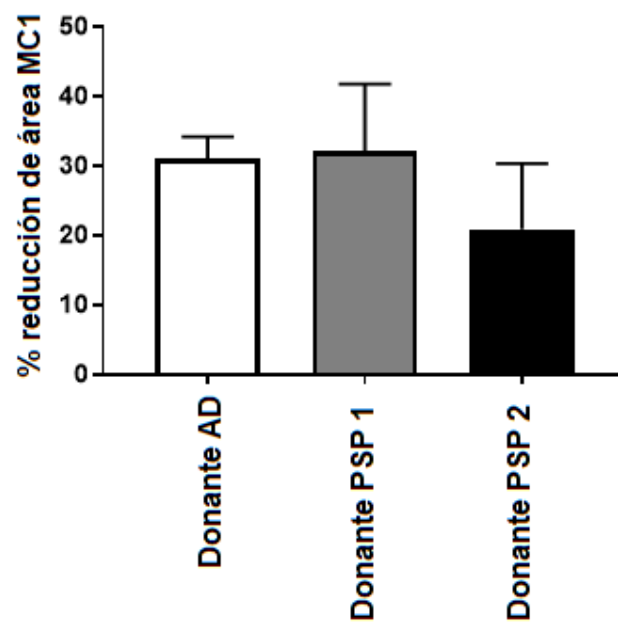


Figura 4

A



B



Figura 5