AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan en la presente ácidos 6-carboxílicos de bencimidazoles y 4-aza-, 5-aza- y 7-aza-bencimidazoles como agonistas de GLP-1R, procesos para elaborar tales compuestos y métodos que comprenden administrar tales compuestos a un mamífero en necesidad de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La diabetes es una preocupación de salud pública principal debido a su creciente prevalencia y riesgos de salud asociados. La enfermedad se caracteriza por altos niveles de glucosa en la sangre que resulta de defectos en la producción de insulina, la acción de la insulina, o ambos. Se reconocen dos formas principales de diabetes, Tipo 1 y Tipo 2. La diabetes Tipo 1 (T1D) se desarrolla cuando el sistema inmune del cuerpo destruye las células beta pancreáticas, las únicas células en el cuerpo que producen la hormona de insulina que regula la glucosa en la sangre. Para sobrevivir, Las personas con diabetes Tipo 1 deben administrarse insulina mediante inyección o mediante una bomba. La diabetes mellitus Tipo 2 (denominada

generalmente como T2DM) usualmente comienza con resistencia a la insulina o cuando no existe suficiente producción de insulina para mantener un nivel de glucosa aceptable.

En la actualidad, se encuentran disponibles diversos procedimientos farmacológicos para el tratamiento de hiperglicemia y posteriormente, T2DM (Hampp, C. et al. *Use of Antidiabetic Drugs in the U.S.*, 2003-2012, *Diabetes Care* 2014, 37, 1367-1374). Estos pueden agruparse en seis clases principales, cada una actuando a través de un mecanismo primario diferente: (A) Secretagogos de Insulina, que incluyen sulfonil-ureas (por ejemplo, glipizida, glimepirida, gliburida), meglitinidas (por ejemplo, nateglidina, repaglinida), dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) inhibidores (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina, saxogliptina) y agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1R) (por ejemplo, liraglutida, albiglutida, exenatida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida), que potencian la secreción de insulina al actuar sobre las células beta pancreáticas. Las sulfonil-ureas y meglitinidas han limitado la eficacia y tolerabilidad, provocan ganancia de peso y a menudo inducen hipoglucemia. Los inhibidores de DPP-IV han limitado la eficacia. Los agonistas de GLP-1R comercializados son péptidos administrados mediante

inyección subcutánea. La liraglutida además está aprobada para el tratamiento de la obesidad. (B) Las biguanidas (por ejemplo, metformina) se piensa que actúan principalmente al disminuir la producción de glucosa hepática. Las biguanidas a menudo provocan alteraciones gastrointestinales y acidosis láctica, limitando aún más su uso. (C) Los inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa) disminuyen la absorción intestinal de glucosa. Estos agentes a menudo provocan alteraciones gastrointestinales. (D) Las tiazolidinodionas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona) actúan sobre un receptor específico (receptor-gamma activado proliferador de peroxisoma) en el hígado, músculo y tejidos grasos. Regulan el metabolismo de los lípidos y mejoran de manera subsecuente la respuesta de estos tejidos a las acciones de la insulina. El uso frecuente de estos fármacos puede conducir a ganancia de peso y puede inducir edema y anemia. (E) La insulina se utiliza en casos más severos, ya sea sola en combinación con los agentes anteriores y su uso frecuente también puede conducir a ganancia de peso y conlleva un riesgo de hipoglicemia. (F) Inhibidores del cotransportador 2 (SGLT2) del transportador enlazado a sodio-glucosa (por ejemplo, dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina) inhiben la reabsorción de glucosa en los

riñones y por consiguiente disminuyen los niveles de glucosa en la sangre. Esta clase emergente de fármacos puede estar asociada con la cetoacidosis e infecciones del tracto urinario.

Sin embargo, con la excepción de los agonistas de GLP-1R e inhibidores de SGLT2, los fármacos han limitado la eficacia y no abordan los problemas más importantes, La disminución de la función de las células β y la obesidad asociada.

La obesidad es una enfermedad crónica que es altamente prevalente en la sociedad moderna y está asociada con numerosos problemas médicos que incluyen hipertensión, hipercolesterolemia y enfermedad coronaria. Además, está altamente correlacionada con T2DM y resistencia a la insulina, la última de las cuales se acompaña generalmente por hiperinsulinemia o hiperglicemia o ambas. Además, la T2DM está asociada con un riesgo de dos a cuatro veces mayor de enfermedad de la arteria coronaria. En la actualidad, el único tratamiento que elimina la obesidad con alta eficacia es la cirugía bariátrica, pero este tratamiento es costoso y arriesgado. La intervención farmacológica generalmente es menos eficaz y está asociada con efectos colaterales. Por lo tanto, existe una necesidad obvia de intervenciones farmacológicas más eficaces con

pocos efectos colaterales y administración conveniente.

Aunque la T2DM se asocia más comúnmente con hiperglicemia y resistencia a la insulina, otras enfermedades asociadas con T2DM incluyen resistencia hepática a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, obesidad, dislipidemia, hipertensión, hiperinsulinemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

La NAFLD es la manifestación hepática del síndrome metabólico y es un espectro de padecimientos hepáticos que abarcan esteatosis, esteatohepatitis no-alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y últimamente carcinoma hepatocelular. La NAFLD y NASH se consideran las principales enfermedades de hígado graso ya que representan la mayor proporción de individuos con lípidos hepáticos elevados. La severidad de NAFLD/NASH se basa en la presencia de lípidos, infiltrado de células inflamatorias, hepatocitos en globo y el grado de fibrosis. Aunque no todos los individuos con esteatosis avanzan a NASH, una parte sustancial sí lo hace.

La GLP-1 es una hormona de incretina de 30 aminoácidos de largo secretada por las células L en el intestino en respuesta a la ingestión de alimentos. La GLP-

1 ha demostrado que estimula la secreción de insulina en una manera fisiológica y dependiente de glucosa, disminuye la secreción de glucagón, inhibe el vaciado gástrico, disminuye el apetito y estimula la proliferación de células beta. En experimentos no clínicos la GLP-1 promueve la competencia continua de células beta al estimular la transcripción génica importante para la secreción de insulina dependiente de glucosa y al promover la neogénesis de células beta (Meier, et al. *Biodrugs.* 2003; 17 (2): 93-102).

En un individuo saludable, la GLP-1 juega un papel importante en la regulación de los niveles de glucosa en sangre post-prandial al estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa por el páncreas resultando en absorción de glucosa incrementada en la periferia. La GLP-1 también suprime la secreción de glucagón, llevando a producción de glucosa hepática reducida. Además, la GLP-1 retrasa el vaciado gástrico y frena la motilidad del intestino delgado retrasando la absorción de alimentos. En personas con T2DM, el aumento postprandial normal en GLP-1 se ausenta o se reduce (Vilsboll T, et al. *Diabetes*. 2001. 50; 609-613).

Holst (*Physiol. Rev.* 2007, 87, 1409) y Meier (*Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8, 728) describe que los

agonistas del receptor de GLP-1, tal como GLP-1, liraglutida y exendin-4, tiene 3 actividades farmacológicas principales para mejorar el control glicémico en pacientes con T2DM al reducir la glucosa en ayunas y postprandial (FPG y PPG): (i) incremento de la secreción de insulina dependiente de glucosa (primera y segunda fase mejorada), (ii) actividad supresora de glucagón bajo condiciones de hiperglucemia, (iii) retraso de la tasa de vaciado gástrico que resulta en la absorción retardada de la glucosa derivada de los alimentos.

Permanece la necesidad de una prevención y/o tratamiento fácilmente administrado para enfermedades cardiometabólicas y asociadas.

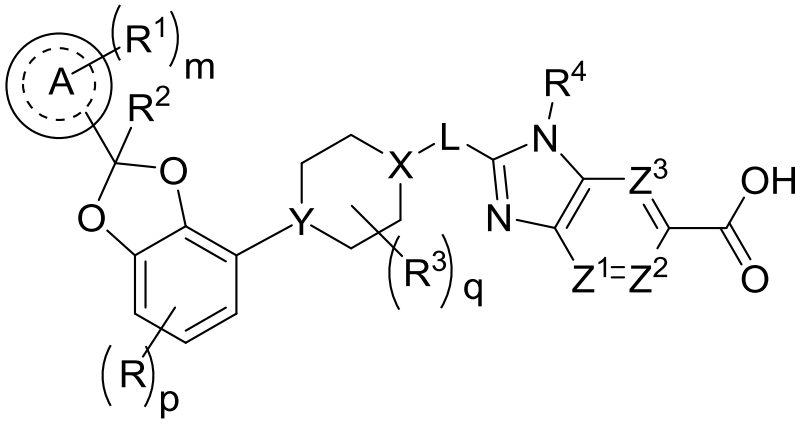
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1 representa un patrón de difracción de rayos X de polvo observado para una forma cristalina anhidra (anhidrato) (Forma 1) de sal tris del compuesto del Ejemplo 7.

La FIGURA 2 representa un patrón de difracción de rayos X de polvo observado para una forma cristalina anhidra (anhidrato) (Forma A) de sal tris del compuesto del Ejemplo 10.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención tiene que ver con los compuestos de la Fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R es F, Cl o –CN;

p es 0 o 1;

El anillo A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros;

m es 0, 1, 2 o 3;

cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, –CN, alquilo de $-C_{1-3}$ y alquilo de $-OC_{1-3}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3} se sustituye

con 0 a 3 átomos de F;

R^2 es H o alquilo de $-C_{1-3}$, en donde el alquilo se sustituye con 0 a 1 OH;

cada R^3 es independientemente F, –OH, –CN, alquilo de $-C_{1-3}$, alquilo de $-OC_{1-3}$ y cicloalquilo de $-C_{3-4}$ o 2 R^3 pueden ciclarse juntos para formar espirocicloalquilo de $-C_{3-4}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3}, cicloalquilo o espirocicloalquilo pueden sustituirse como lo permita la valencia con 0 a 3 átomos de F y con 0 a 1 –OH;

q es 0, 1 o 2;

X-L es $N-CH_2$, $CHCH_2$ o ciclopropilo;

Y es CH o N;

R^4 es alquilo de $-C_{1-3}$, alquileno de $-C_{0-3}$-Cicloalquilo de C_{3-6}, alquileno de $-C_{0-3}-R^5$ o -alquileno de $C_{1-3}-R^6$, en donde tal alquilo puede sustituirse como lo permita la valencia con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de 0 a 3 átomos de F y 0 a 1 sustituyente seleccionado de -alquileno de C_{0-1}-CN, -alquileno de $C_{0-1}-OR^O$, $-SO_2-N(R^N)_2$, $-C(O)-N(R^N)_2$, $-N(C=O)(R^N)$ y $-N(R^N)_2$ y

en donde tal alquileno y cicloalquilo se pueden sustituir independientemente como lo permita la valencia con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de

0 a 2 átomos de F y 0 a 1 sustituyente seleccionado de -alquileno de C_{0-1}-CN, -alquileno de C_{0-1}-OR^O, y -$N(R^N)_2$;

R^5 es un heterocicloalquilo de 4- a 6-miembros, en donde tal heterocicloalquilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 1 oxo (=O),

0 a 1 –CN,

0 a 2 átomos de F y

0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de $-C_{1-3}$ y alquilo de $-OC_{1-3}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3} pueden sustituirse con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 3 átomos de F,

0 a 1 –CN y

0 a 1 $-OR^O$;

R^6 es un heteroarilo de 5- a 6-miembros, en donde tal heteroarilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 2 halógenos,

0 a 1 sustituyente seleccionado de $-OR^O$ y $-N(R^N)_2$ y

0 a 2 alquilo de $-C_{1-3}$, en donde el alquilo puede sustituirse con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 3 átomos de F y

0 a 1 $-OR^O$;

cada R^O es independientemente H o alquilo de $-C_{1-3}$, en donde el alquilo de C_{1-3} puede sustituirse con 0 a 3 átomos de F;

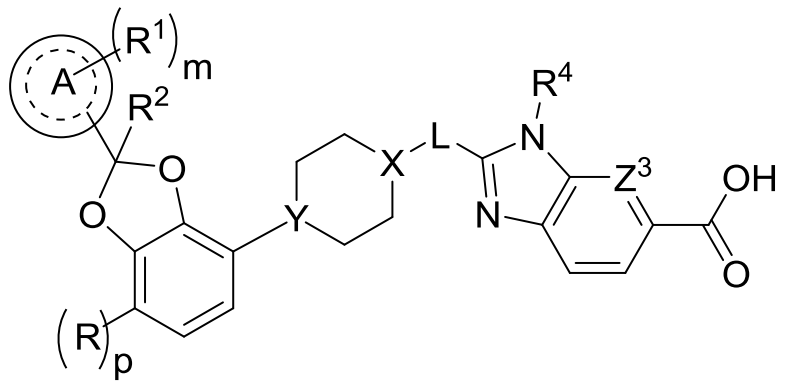
cada R^N es independientemente H o alquilo de $-C_{1-3}$;

Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno $-CR^Z$, o

uno de Z^1, Z^2 y Z^3 es N y los otros dos son $-CR^Z$; y

cada R^Z es independientemente H, F, Cl o $-CH_3$.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la Fórmula II



II

o una sal farmacéuticamente aceptable de los

mismos, en donde

R es F;

p es 0 o 1;

El anillo A es fenilo o piridinilo;

m es 0, 1 o 2;

cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, –CN, alquilo de $-C_{1-3}$ y alquilo de $-OC_{1-3}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3} se sustituye con 0 a 3 átomos de F;

R^2 es H o CH_3;

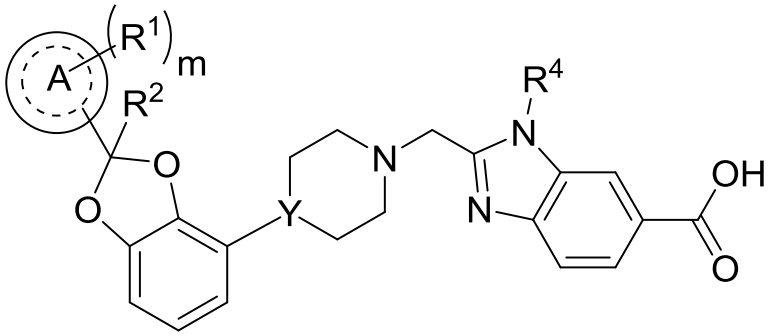
X-L es $N-CH_2$ o ciclopropilo;

Y es CH o N;

Z^3 es $-CR^Z$ o N; y

R^Z es H, F, Cl o $-CH_3$.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la Fórmula III



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

El anillo A es fenilo o piridinilo;

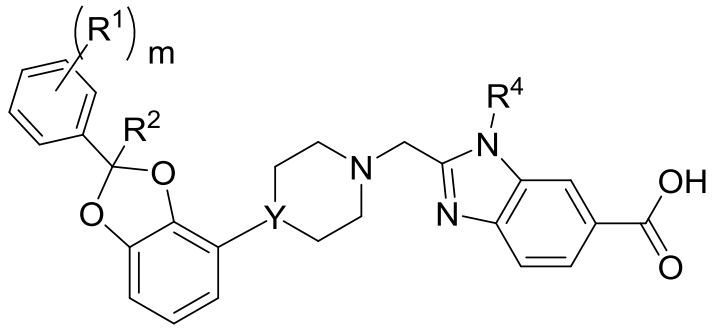
m es 0, 1 o 2;

cada R^1 se selecciona independientemente de F, Cl y –CN;

R^2 es H o CH_3; y

Y es CH o N.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la Fórmula IV



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

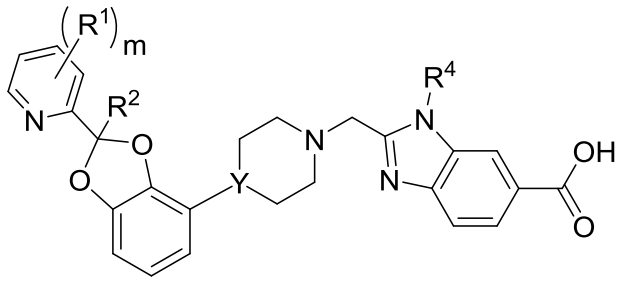
m es 0, 1 o 2;

cada R^1 se selecciona independientemente de F, Cl y –CN;

R^2 es H o CH_3; y

Y es CH o N.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la Fórmula V



V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

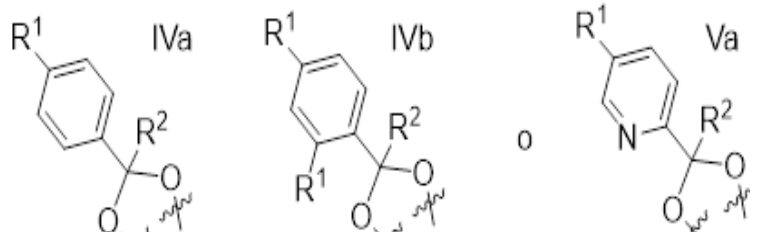
m es 0 o 1;

R^1 es F, Cl o –CN;

R^2 es H o CH_3; y

Y es CH o N.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la Fórmula IV o Fórmula V, en donde el fenilo o piridinilo del Anillo A tiene un R^1 para sustituido en relación con el carbono de tal fenilo o piridinilo unido al dioxolano para proporcionar:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

cada R^1 se selecciona independientemente de F, Cl y –CN;

R^2 es H o CH_3; y

Y es CH o N.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X-L es $N-CH_2$; e Y es CH o N. A partir de las modalidades descritas en la presente, en tal caso, X es N y L es CH_2.

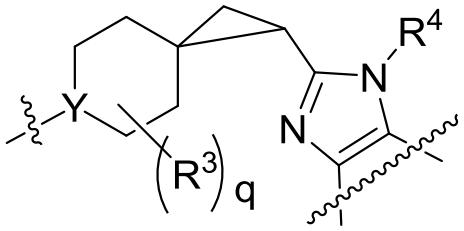
Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X-L es $CHCH_2$; e Y es N. A partir de las modalidades descritas en la presente, en tal caso, X es CH y L es CH_2.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X-L es

$CHCH_2$; e Y es CH. A partir de las modalidades descritas en la presente, en tal caso, X es CH y L es CH_2.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X-L es ciclopropilo; e Y es N.

En las modalidades donde X-L es ciclopropilo, los compuestos de las Fórmulas I o II podrían proporcionar:



Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde R^4 es $-CH_2CH_2OCH_3$, alquileno de C_{1-3}-R^5 o alquileno de C_{1-3}-R^6, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas II, III, IV o V, en donde R^4 es como se define para los compuestos de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde R^4 es -alquilo de C_{1-3}, en donde tal alquilo puede sustituirse como lo

permita la valencia con 0 a 1 sustituyente seleccionado de -alquileno de C_{0-1}-OR^O, y -$N(R^N)_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde R^4 es -$(CH_2)_2OCH_3$ o -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde

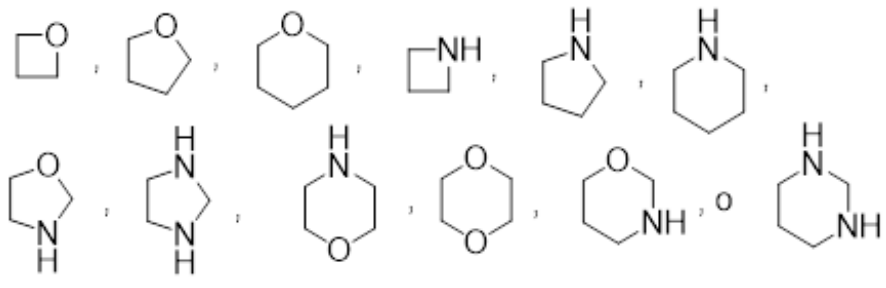
R_4 es $-CH_2-R^5$, en donde R^5 es el heterocicloalquilo de 4- a 5-miembros, en donde tal heterocicloalquilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 2 átomos de F y

0 a 1 sustituyente seleccionado de $-OCH_3$ y $-CH_2OCH_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el heterocicloalquilo es



en donde el heterocicloalquilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia, por ejemplo, reemplazando hidrógeno, seleccionados independientemente de:

0 a 1 oxo (O=),

0 a 1 –CN,

0 a 2 átomos de F y

0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de $-C_{1-3}$ y alquilo de $-OC_{1-3}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3} se pueden sustituir independientemente con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

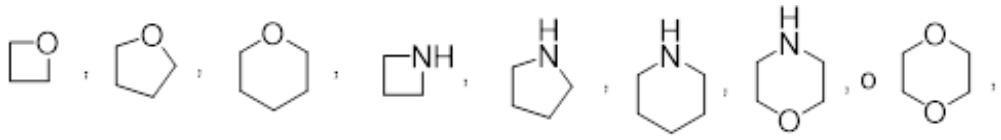
0 a 3 átomos de F,

0 a 1 –CN y

0 a 1 $-OR^O$,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el heterocicloalquilo es



en donde el heterocicloalquilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia, por ejemplo, reemplazando hidrógeno, seleccionados independientemente de:

0 a 1 –CN,

0 a 2 átomos de F y

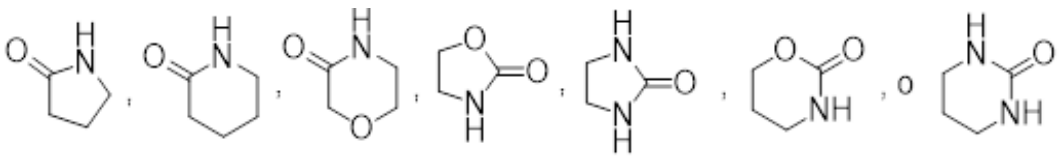
0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de $-C_{1-3}$ y alquilo de $-OC_{1-3}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3} se pueden sustituir independientemente con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 3 átomos de F,

0 a 1 –CN y

0 a 1 $-OR^{O}$, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el heterocicloalquilo es



en donde el heterocicloalquilo puede sustituirse con 0 a 1 sustituyentes como lo permita la valencia, por ejemplo, reemplazando hidrógeno, seleccionados de:

–CN,

átomo de F y

0 a 1 sustituyente seleccionado independientemente de alquilo de $-C_{1-3}$ y alquilo de $-OC_{1-3}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3} pueden sustituirse con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

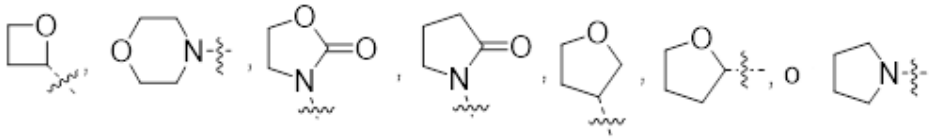
0 a 3 átomos de F,

0 a 1 –CN y

0 a 1 $-OR^{O}$,

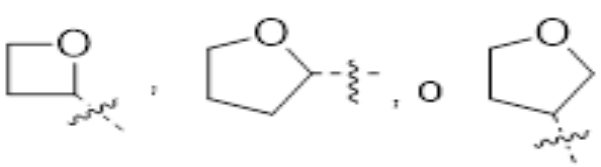
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el heterocicloalquilo es



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el



heterocicloalquilo es

,

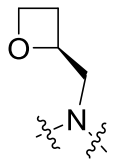
en donde el heterocicloalquilo puede sustituirse como lo permita la valencia con 0 a 1 metilo, en donde tal metilo puede sustituirse con 0 a 3 átomos de F, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el heterocicloalquilo es



en donde el heterocicloalquilo no está sustituido.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde $-CH_2-R^5$ y el nitrógeno al cual se une R^4 proporciona:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde

R_4 es $-CH_2-R^6$, en donde R^6 es el heteroarilo de 5-

miembros, en donde tal heteroarilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

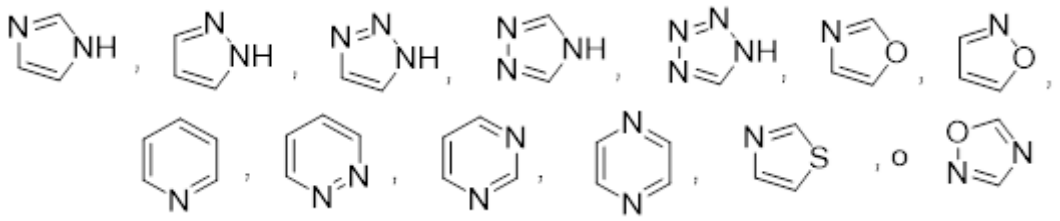
0 a 2 halógenos, en donde el halógeno se selecciona independientemente de F y Cl,

0 a 1 $-OCH_3$ y

0 a 1 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$ o $-CH_2CH_2OCH_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el heteroarilo es



en donde tal heteroarilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia, por ejemplo, reemplazando hidrógeno, seleccionados independientemente de:

0 a 2 halógenos, en donde el halógeno se selecciona independientemente de F y Cl,

0 a 1 sustituyente seleccionado de $-OR^O$ y $-N(R^N)_2$, o

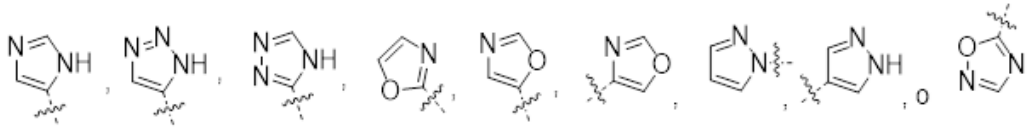
0 a 2 alquilo de $-C_{1-3}$, en donde el alquilo puede sustituirse con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 3 átomos de F y

0 a 1 $-OR^O$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el heteroarilo es



en donde tal heteroarilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia, por ejemplo, reemplazando hidrógeno, seleccionados independientemente de:

0 a 2 halógenos, en donde el halógeno se selecciona independientemente de F y Cl,

0 a 1 sustituyente seleccionado de $-OR^O$ y $-N(R^N)_2$, o

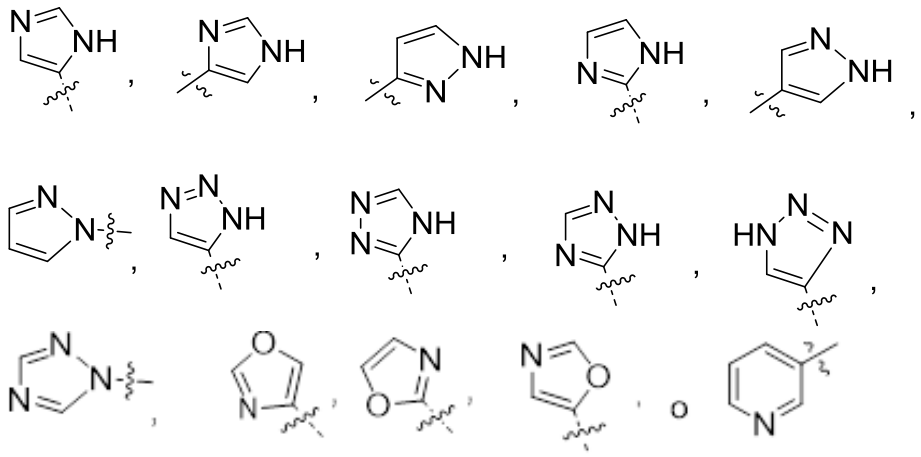
0 a 2 -alquilo de C_{1-3}, en donde el alquilo puede sustituirse con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 3 átomos de F y

0 a 1 $-OR^O$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el heteroarilo es



en donde tal heteroarilo puede sustituirse con 0 a 1 sustituyentes como lo permita la valencia con alquilo de $-C_{1-2}$, en donde el alquilo puede sustituirse con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

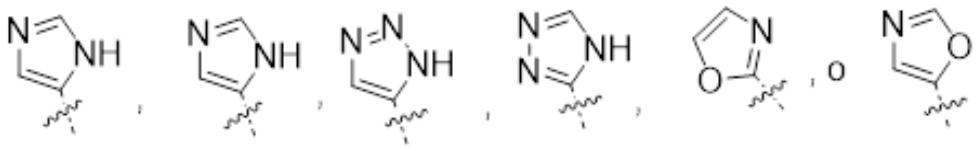
0 a 3 átomos de F y

0 a 1 $-OR^O$; y

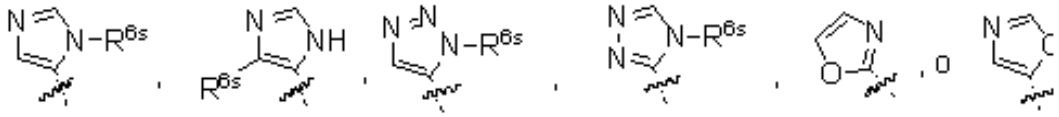
cada R^O es independientemente H o alquilo de $-C_{1-3}$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Alguien reconocerá que cualquier sustituyente puede

reemplazarse por H en el carbono o nitrógeno que se está sustituyendo. Un ejemplo no limitante de heteroarilos sustituidos es:



Alguien reconocerá que H se reemplaza con un sustituyente, por ejemplo, R^{6s} (sustituyente que se permite en cualquier heteroarilo de R^6), para proporcionar:



en donde R^{6s} es alquilo de $-C_{1-2}$, en donde el alquilo puede sustituirse con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

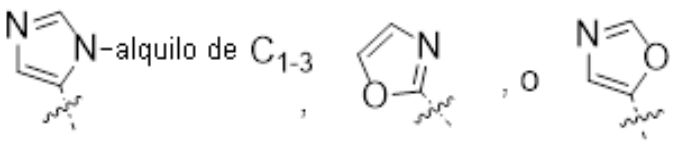
0 a 3 átomos de F y

0 a 1 $-OR^O$; y

cada R^O es independientemente H o alquilo de $-C_{1-3}$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el heteroarilo es



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno CR^Z, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde R^Z es H, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno CH, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde R^3 es $-CH_3$ o $-CF_3$; y q es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos

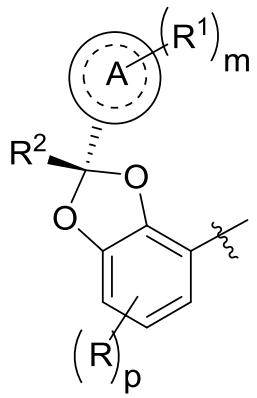
de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde cada R^1 es independientemente F, Cl o –CN, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde R_4 es $-CH_2-R^5$, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde R_4 es $-CH_2-R^6$, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de otras modalidades en la presente, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el compuesto es el ácido libre.

Otra modalidad tiene que ver con alguna modalidad de los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde el Anillo A y R^2 proporcionan:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R es F, Cl o –CN;

p es 0 o 1;

m es 0, 1 o 2; y

cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, –CN, alquilo de $-C_{1-3}$ y alquilo de $-OC_{1-3}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3} se sustituye con 0 a 3 átomos de F.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, en donde R^2 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la invención, en donde R^2 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos

de la invención, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la invención, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la invención, en donde R^2 es CH_3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la invención, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la invención, en donde el compuesto es

Ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-

1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la invención, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la invención, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[(2R)-2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad tiene que ver con los compuestos de la invención, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2*-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, en donde la quiralidad de 2* viene de **C56**;

ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2*-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, en donde la quiralidad de 2* viene de **P9**;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2*-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, en donde la quiralidad de 2* viene de **17**;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-2*-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, en donde la quiralidad de 2* viene de **96**; o

ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2*-metil-

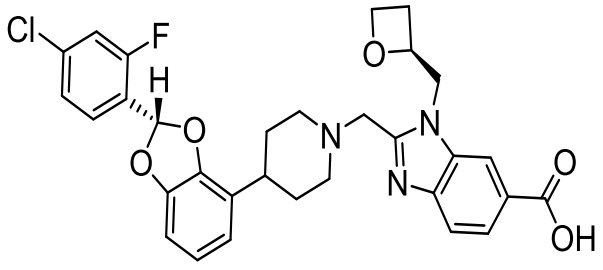
1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1H-bencimidazol-6-carboxílico, en donde la quiralidad de 2* viene de **C82;**

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra modalidad incluye un compuesto que es ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal es una sal tris.

Otra modalidad incluye un compuesto que es ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, como un ácido libre.

Otra modalidad incluye un compuesto que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad incluye un compuesto que es ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-

ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde la sal es una sal tris {la sal tris de estos compuestos se conoce como: 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato} de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una forma cristalina de una sal tris anhidra del ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico. en algunas modalidades adicionales, la forma cristalina de la sal tris anhidra (anhidrato) del ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico se designa como “Forma I” que se caracteriza de acuerdo con sus patrones de estado sólido únicos con respecto a, por ejemplo, difracción de rayos X de polvo (PXRD), descritos en la presente (tal como se representa sustancialmente en la Figura 1). En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°;

8.5 ± 0.2°; 10.1± 0.2°; 14.7± 0.2°; y 16.9± 0.2°. En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 8.5 ± 0.2°; 10.1± 0.2°; 14.7± 0.2°; y 16.9± 0.2°. En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos cuatro picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 8.5 ± 0.2°; 10.1± 0.2°; 14.7± 0.2°; y 16.9± 0.2°. En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos cinco picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 8.5 ± 0.2°; 10.1± 0.2°; 14.7± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ, en 3.7 ± 0.2° y 7.3 ± 0.2°.

En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; y 14.7 ± 0.2°. En algunas modalidades adicionales, la Forma I muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo que

además comprende al menos un pico, en términos de 2θ, seleccionado de 8.5± 0.2°; 10.1± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 14.7 ± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 8.5 ± 0.2°; 10.1± 0.2°; 14.7± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

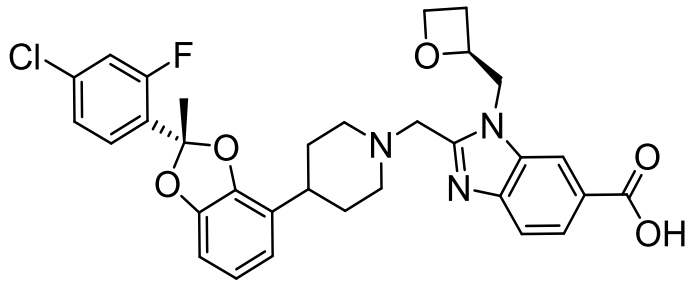
En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. Una lista de picos de difracción expresada en términos del grado 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de ≥ 3.0% se proporciona en lo anterior en la Tabla XI.

Como se conoce bien en la técnica de difracción de polvo, las intensidades relativas de los picos (reflexiones) pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento para montar la muestra y el instrumento particular empleado. Además, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar los valores 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de pico

XRPD pueden variar por más o menos alrededor de 0.2°.

Otra modalidad incluye un compuesto que es ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, como un ácido libre.

Otra modalidad incluye un compuesto que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad incluye un compuesto que es

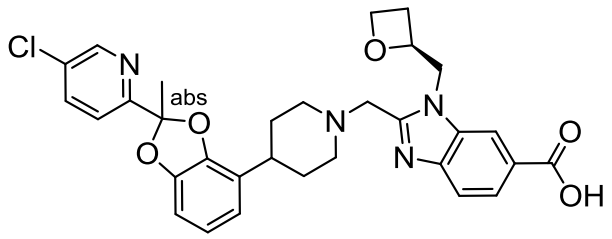
ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; como un ácido libre.

Otra modalidad incluye un compuesto que es ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; ácido 2-({4-[(2S)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o ácido 2-({4-[(2R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde la sal es una sal tris.

Otra modalidad incluye un compuesto que es ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2:



DIAST-X2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades adicionales, la presente invención proporciona un compuesto que es ácido 2-({4-[2-(5-

cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2, o sal tris [es decir sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amina] del mismo. El centro quiral de la parte izquierda de la estructura del compuesto se marca como “abs” para indicar que el centro quiral tiene únicamente una configuración estéreo (es decir, sin un racemato con respecto a ese centro quiral).

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una forma cristalina de una sal tris anhidra de un ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2. En algunas modalidades adicionales, la forma cristalina de la sal tris anhidra (anhidrato) del ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2, se designa como “Forma A” que se caracteriza de acuerdo con sus patrones de estado sólido únicos con respecto a, por ejemplo, difracción de rayos X de polvo (PXRD), descritos en la presente (tal como se representa sustancialmente en la Figura 2). En algunas modalidades, la Forma A muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos dos picos

característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; 15.7± 0.2°; y 17.6± 0.2°. En algunas modalidades, la Forma A muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; 15.7± 0.2°; y 17.6± 0.2°. En algunas modalidades, la Forma A muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; 15.7± 0.2°; y 17.6± 0.2°.

En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ, en 7.7 ± 0.2° y 17.6 ± 0.2°.

En algunas modalidades, la Forma A muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; y 17.6 ± 0.2°.

En algunas modalidades, la Forma I muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; y 15.7 ± 0.2°.

En algunas modalidades, la Forma I muestra un

patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; 15.7± 0.2°; y 17.6± 0.2°.

En algunas modalidades, la Forma A muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2. Una lista de picos de difracción expresada en términos del grado 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de ≥ 3.0% se proporciona en lo anterior en la Tabla X2.

Como se conoce bien en la técnica de difracción de polvo, las intensidades relativas de los picos (reflexiones) pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento para montar la muestra y el instrumento particular empleado. Además, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar los valores 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de pico XRPD pueden variar por más o menos de alrededor de 0.2°.

En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente, en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Esto puede incluir una composición farmacéutica que comprende un

compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente, en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más de otros agentes terapéuticos discutidos en la presente.

La invención también incluye las siguientes modalidades:

un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente, para su uso como un medicamento;

un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente, para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiometabólicas y asociadas discutidas en la presente, que incluyen T2DM, pre-diabetes, NASH y enfermedad cardiovascular;

un método para tratar una enfermedad para la cual se indica un agonista de GLP-1R, en un sujeto en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o

V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente;

el uso de un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o padecimiento para el cual se indica un agonista del GLP-1R;

un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o padecimiento para el cual se indica un agonista de GLP-1R; o

una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o padecimiento para el cual se indica un agonista del GLP-1R, que comprende un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente.

Cada Ejemplo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede reclamar individualmente o agrupado en cualquier combinación con cualquier número de

cada una y todas las modalidades descritas en la presente.

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente, para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiometabólicas y asociadas discutidas en la presente, que incluyen T2DM, pre-diabetes, NASH y enfermedad cardiovascular.

Otra modalidad de la invención tiene que ver con un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente, para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiometabólicas y asociadas incluyendo diabetes (T1D y/o T2DM, incluyendo pre-diabetes), T1D idiopática (Tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), T2DM de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY), diabetes relacionada con desnutrición, diabetes gestacional, hiperglicemia, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, neuropatía

diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal (por ejemplo, trastorno renal agudo, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales), retinopatía diabética, disfunción del adipocito, deposición adiposa visceral, apnea del sueño, obesidad (incluyendo obesidad hipotalámica y obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), trastornos alimenticios (incluyendo síndrome de trastorno por atracón, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica tal como síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl), ganancia de peso a partir del uso de otros agentes (por ejemplo, a partir del uso de esteroides y antipsicóticos), deseo excesivo de azúcar, dislipidemia (incluyendo hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, colesterol total incrementado, colesterol LDL alto y colesterol HDL bajo), hiperinsulinemia, NAFLD (incluyendo enfermedades relacionadas tales como esteatosis, NASH, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (incluyendo enfermedad de la arteria coronaria), enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, complacencia vascular deteriorada, falla cardíaca congestiva, infarto al miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), apoplegía, apoplegía hemorrágica, apoplegía isquémica, lesión cerebral

traumática, hipertensión pulmonar, restenosis posterior a la angioplastía, claudicación intermitente, lipemia post-prandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, Enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, degeneración macular, cataratas, glomerulosclerosis, falla renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, ataques isquémicos transitorios, restenosis vascular, metabolismo de la glucosa deteriorado, padecimientos deteriorados de glucosa plasmática en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, trastornos de la piel y tejido conectivo, psoriasis, ulceraciones del pie, colitis ulcerativa, hiperapolipoproteinemia B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome de intestino irritable, prevención o tratamiento de Síndrome de ovario poliquístico y tratamiento de adicción (por ejemplo, abuso de alcohol y/o fármacos).

Las abreviaturas utilizadas en la presente son las siguientes:

El término **"alquilo"**, como se utiliza en la presente, significa un grupo hidrocarburo monovalente de

cadena lineal o ramificada de la fórmula $-C_nH_{(2n+1)}$. Ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metil-propilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo y hexilo.

El término "**alquileno**", como se utiliza en la presente, significa un grupo hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de la fórmula $-C_nH_{2n}-$. Ejemplos no limitantes incluyen etileno y propileno.

El término "**cicloalquilo**", como se utiliza en la presente, significa un grupo hidrocarburo cíclico, monovalente de la fórmula $-C_nH_{(2n-1)}$ que contiene al menos tres átomos de carbono. Ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "**halógeno**", como se utiliza en la presente, se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

El término "**heterocicloalquilo**", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual uno o más de los grupos metileno en el anillo ($-CH_2-$) se ha reemplazado con un grupo seleccionado de -O-, -S- o nitrógeno, en donde el nitrógeno puede proporcionar un punto de unión o pueden sustituirse como se proporciona dentro de cada modalidad. Donde el nitrógeno proporciona un punto de unión, un dibujo estructural de un heterocicloalquilo puede tener un hidrógeno en tal nitrógeno. Generalmente, el heterocicloalquilo puede

sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de oxo, –CN, halógeno, alquilo y –O-alquilo y el alquilo además se puede sustituir. Alguien notará que cuando existe sustitución 0, el heterocicloalquilo no está sustituido.

El término "**heteroarilo**", como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico que contiene de 5 a 6 átomos de carbono en los cuales al menos uno de los átomos de carbono en el anillo se ha reemplazado con un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Tal grupo heteroarilo puede unirse a través de un átomo de carbono en el anillo o, donde la valencia lo permita, a través de un átomo de nitrógeno en el anillo. Generalmente, el heteroarilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de halógeno, OH, alquilo, O-alquilo y amino (por ejemplo, NH_2, NH-alquilo, $N(alquilo)_2$) y el alquilo además se puede sustituir. Alguien notará que cuando existe sustitución 0, el heteroarilo no está sustituido.

Temperatura ambiente: RT (15 a 25 °C).

Metanol: MeOH.

Etanol: EtOH.

Isopropanol: iPrOH.

Acetato de etilo: EtOAc.

Tetrahidrofurano: THF.

Tolueno: $PhCH_3$.

Carbonato de cesio: Cs_2CO_3.

bis(trimetilsilil)amida de litio: LiHMDS.

T-butóxido de sodio: NaOtBu.

T-butóxido de potasio: KOtBu.

Diisopropilamida de Litio: LDA.

Trietilamina: Et_3N.

N,N-diisopropiletil amina: DIPEA.

Carbonato de potasio: K_2CO_3.

Dimetilformamida: DMF.

Dimetilacetamida: DMAc.

Dimetilsulfóxido: DMSO.

N-metil-2-pirrolidinona: NMP.

Hidruro de sodio: NaH.

ácido trifluoroacético: TFA.

Anhídrido trifluoroacético: TFAA.

Anhídrido acético: Ac_2O.

Diclorometano: DCM.

1,2-dicloroetano: DCE.

Ácido clorhídrico: HCl.

1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno: DBU.

Complejo de borano-dimetilsulfuro: BH_3-DMS.

Complejo de borano-tetrahidrofurano: BH_3-THF.

Hidruro de litio y aluminio: LAH.

Ácido acético: AcOH.

Acetonitrilo: MeCN.

Ácido p-toluensulfónico: pTSA.

Dibencilidenacetona: DBA.

2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno: BINAP.

1,1'-ferrocenodiil-bis(difenilfosfina): dppf.

1,3-Bis(difenilfosfino)propano: DPPP.

Ácido 3-cloroperbenzoico: m-CPBA.

Ter-butilmetiléter: MTBE.

Metansulfonil: Ms.

N-Metilpirrolidinona: NMP.

Cromatografía de capa fina: TLC.

Cromatografía de fluido supercrítico: SFC.

4-(dimetilamino)piridina: DMAP.

Ter-butiloxicarbonilo: Boc.

hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio: HATU.

Éter de petróleo: PE.

Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio: HBTU.

2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol: tris.

tris(dibencilidenacetona)dipaladio: $Pd_2(dba)_3$

En todos los casos, los espectros de ^1H resonancia magnética nuclear (NMR) fueron consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) están dados en partes por millón en relación con la señal de protones residuales en el solvente deuterado ($CHCl_3$ a 7.27 ppm; CD_2HOD a 3.31 ppm; MeCN a 1.94 ppm; DMSO a 2.50 ppm) y se reportan utilizando las abreviaturas convencionales para la designación de picos mayores: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, amplio. El símbolo^ denota que el área del pico ^1H NMR se asume debido a que el pico se oscureció parcialmente por el pico de agua. El símbolo ^^ denota que el área del pico ^1H NMR se asumió debido a que el pico se oscureció parcialmente por el pico de solvente.

Como se utiliza en la presente, la línea ondulada,"  " denota un punto de unión de un sustituyente a otro grupo.

Los compuestos e intermediarios descritos a continuación se nombraron utilizando la convención de nombramientos proporcionada con ACD/ChemSketch 2012, Versión de Archivo C10H41, Construcción 69045 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canadá). La

convención de nombramientos proporcionada con ACD/ChemSketch 2012 se conoce bien por aquel con experiencia en la técnica y se piensa que la convención de nombramiento proporcionada con ACD/ChemSketch 2012 se comporta generalmente con las recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional para la Química Pura y Aplicada) sobre la Nomenclatura de la Química Orgánica y las reglas del Índice CAS. Uno observaría que los nombres químicos solo pueden tener paréntesis o pueden tener paréntesis y corchetes. Los descriptores esterequímicos también pueden colocarse en diferentes ubicaciones dentro del nombre mismo, dependiendo de la convención de nombramiento. Aquel con experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que estas variaciones de formateado y entendimiento proporcionan la misma estructura química.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V incluyen sales de adición ácidas y básicas.

Las sales de adición ácidas adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato,

hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, ácido 1,5-nafatalendisulfónico y xinafoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, bis(2-hidroxietil)amina (diolamina), glicina, lisina, magnesio, meglumina, 2-aminoetanol (olamina), potasio, sodio, 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (tris o trometamina) y zinc.

También pueden formarse las hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, las sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase el Manual de Sales Farmacéuticas: Propiedades, selección y uso por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse por uno o más de los tres métodos:

(i) al hacer reaccionar el compuesto de la

Fórmula I con el ácido o base deseado;

(ii) al retirar un grupo protector de base lábil en ácido o base a partir de un precursor adecuado del compuesto de la Fórmula I o mediante la abertura del anillo a un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, utilizando el ácido o base deseado; o

(iii) al convertir una sal del compuesto de la Fórmula I a otra mediante la reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuado.

Las tres reacciones normalmente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitarse fuera y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante la evaporación del solvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término 'solvato' se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el solvente

es agua.

Un sistema de clasificación aceptado actualmente para los hidratos orgánicos es uno que define el sitio aislado de los hidratos coordinados con ion metálico – Véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos aislados en el sitio son unos en los cuales se aíslan las moléculas de agua a partir del contacto directo entre sí al intervenir moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua yacen en los canales reticulados donde están después de las moléculas de agua. En los hidratos coordinados por iones metálicos, las moléculas de agua se unen al ion metálico.

Cuando el solvente o agua se une herméticamente, el complejo puede tener una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o el agua se une débilmente, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente puede ser dependiente de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, será la norma lo no estequiométrico.

Dentro del alcance de la invención también se incluyen los complejos de múltiples componentes (diferente de las sales y solvatos) en donde el fármaco y al menos

otro componente diferente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen los clatratos (complejos de inclusión de alojamiento del fármaco) y co-cristales. Lo último se define normalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen juntos a través de interacciones no covalentes, pero también puede ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse mediante cristalización por fusión, mediante la recristalización de los solventes o al moler físicamente los componentes juntos – véase Chem Commun, 17, 1889-1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos de múltiples componentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, por Haleblian (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que oscilan de completamente amorfo a completamente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el cual el material carece de un orden de margen largo a nivel molecular y dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y mientras muestran las propiedades de un sólido, se describen más

formalmente como un líquido. Después del calentamiento, ocurre un cambio de las propiedades de sólido a líquido el cual se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la cual el material tiene una estructura regular interna ordenada a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Cuando se calientan tales materiales lo suficiente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ('punto de fusión').

Los compuestos de la Fórmula I también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino real y el estado líquido real (ya sea en fusión o solución). El mesomorfismos que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como 'termotrópico' y que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como liotrópico. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y consisten de moléculas que poseen un grupo con cabeza polar iónica

(tales como $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$ o $-SO_3^-Na^+$) o no iónicas (tales como $-N^-N^+(CH_3)_3$). Para mayor información, véase Crystals and the Polarizing Microscope por N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

Los compuestos de la Fórmula I pueden mostrar polimorfismo y/o uno o más tipos de isomerismo (por ejemplo, isomerismo óptico, geométrico o tautomérico). Los compuestos de la Fórmula I también pueden etiquetarse de forma isotópica. Tal variación es implícita para los compuestos de la Fórmula I definidos como están por referencia a sus características estructurales y, por lo tanto, dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la Fórmula I contienen uno o más átomos de carbono asimétricos que pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la Fórmula I contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros cis/trans geométrico (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales pueden interconvertirse mediante una barrera de baja energía, puede ocurrir el isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Estos pueden tomar la forma de un tautomerismo de protones en los compuestos de la Fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima o el tautomerismo llamado de valencia en compuestos que contienen una porción aromática. Esto sigue después de

que un compuesto simple puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables ce los compuestos de la Fórmula I también pueden contener un contraión que es ópticamente activo (por ejemplo, d-lactato o l-lisina) o racémico (por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina).

Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante las técnicas convencionales bien conocidas por aquellos con experiencia en el arte, por ejemplo, mediante cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC). Alternativamente, un precursor racémico que contiene un éster quiral puede separarse mediante la resolución enzimática (véase, por ejemplo, Int J Mol Sci 29682-29716 por A. C. L. M. Carvaho et. al. (2015)). En el caso en donde el compuesto de la Fórmula I contiene una porción ácida o básica, puede formarse una sal con una base o ácido ópticamente puro tal como 1-feniletilamina o ácido

tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante la cristalización fraccionada y una o ambas sales diastereoméricas convertirse a los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por una persona experimentada. Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar de forma covalente con un compuesto adecuado ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol, amina o cloruro bencílico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada por medios bien conocidos por una persona experimentada para dar los diastereómeros separados como enantiómeros simples con 2 o más centros quirales. Los compuestos quirales de la Fórmula I (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en una forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, normalmente HPLC o una resina asimétrica con una fase móvil que consiste de un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% o volumen de isopropanol, normalmente de 2% a 20% y de 0 a 5% por volumen de una alquilamina, normalmente de dietilamina al 0.1%. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida. La cromatografía quiral utiliza fluidos sub y supercríticos que pueden emplearse. Se conocen en la técnica los métodos para la cromatografía quiral útiles en

algunas modalidades de la presente invención (véase, por ejemplo, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998), 75 (SFC con columnas empacadas), pp. 223-249 y referencias citadas en la presente). En algunos ejemplos relevantes en la presente, las columnas se obtuvieron a partir de Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pennsylvania, EUA, una subsidiaria de *Daicel® Chemical Industries, Ltd.,* Tokio, Japón.

Cuando se cristaliza cualquier racemato, son posibles los cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato real) denominado anteriormente en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El Segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en donde se producen dos formas de cristales en cantidades equimolares que comprende cada uno en un simple enantiómero. Mientras que ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes comparadas con el racemato real. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el arte - véase, por ejemplo, *Estereoquímica de compuestos orgánicos* por E. L.

Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Debe hacerse énfasis que los compuestos de la Fórmula I se han extraído en la presente en una forma tautomérica simple, todas las formas tautoméricas posibles se incluyen dentro del alcance de la invención.

La presente invención incluye todos los compuestos etiquetados de forma isotópica farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número atómico que predomina en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tales como ^{36}Cl, flúor, tales como ^{18}F, yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S.

Ciertos compuestos etiquetados de forma isotópica de la Fórmula I, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^{3}H y carbono 14, es decir ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en

vista de su facilidad de incorporación y medios listos de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, requerimientos de vida media incrementada in vivo o de dosificación reducida.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, pueden ser útiles en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

Los compuestos etiquetados de forma isotópica de la Fórmula I pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el arte o mediante procesos análogos por aquellos que se describen en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando un reactivo apropiado etiquetado de forma isotópica en lugar del reactivo empleado no etiquetado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse de forma isotópica, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Una manera de llevar a cabo la invención es

administrar un compuesto de la Fórmula I en forma de un profármaco. De este modo, ciertos derivados de un compuesto de la Fórmula I que puede tener poca o ninguna actividad farmacológica, cuando se administra en o sobre el cuerpo por sí mismo puede convertirse en un compuesto de la Fórmula I que tiene la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica, particularmente la escisión hidrolítica promovida por una enzima esterasa o peptidasa. Tales derivados se denominan como 'profármacos'. Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en 'Profármacos como sistemas de liberación novedosa', Vol. 14, *Serie de simposios ACS* (T. Higuchi y W. Stella) y 'Portadores biorreversible en el diseño de fármacos', Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, Asociación Americana Farmacéutica). También puede hacerse referencia a *Nature Reviews/Drug Discovery*, 2008, **7**, 355 y *Current Opinion in Drug Discovery y Development*, 2007, **10**, 550.

Por ejemplo, los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse al reemplazar las funcionalidades apropiadas en los compuestos de la Fórmula I conciertas porciones conocidas por aquel con experiencia en la técnica como 'pro-porciones' como se describen, por ejemplo, en 'Design of Prodrugs' by H. Bundgaard (Elsevier,

1985) y. M. Choi-Sledeski y C. G. Wermuth, 'Designing Prodrugs y Bioprecursors' in Practice of Medicinal Chemistry, (cuarta edición), Capítulo 28, 657-696 (Elsevier, 2015).

De este modo, un profármaco de acuerdo con la invención es (a) un derivado de éster o amida de un ácido carboxílico en un compuesto de la Fórmula I; (b) un derivado de éster, carbonato, carbamato, fosfato o éter de un grupo hidroxilo en un compuesto de la Fórmula I; (c) un derivado de amida, imina, carbamato o amina derivada de un grupo amino en una forma de compuesto de la Fórmula I; (d) un derivado de oxima o imina de un grupo carbonilo en un compuesto de la Fórmula I; o (e) un grupo metilo, alcohol primario o aldehído que puede oxidarse de forma metabólica en un ácido carboxílico en un compuesto de la Fórmula I.

Algunos ejemplos específicos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad de ácido carboxílico

(-COOH), un éster del mismo, tal como un compuesto en donde la funcionalidad del hidrógeno del ácido carboxílico del compuesto de la Fórmula I se reemplaza por alquilo de C_1-C_8 (por ejemplo, etilo) o (alquilo de C_1-C_8)$C(=O)OCH_2$- (por ejemplo, $^tBuC(=O)OCH_2$-);

(ii) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éster del mismo, tal como un compuesto en donde el hidrógeno con la funcionalidad alcohol del compuesto de la Fórmula I se reemplaza por –CO(alquilo de C_1-C_8) (por ejemplo, metilcarbonilo) o el alcohol se esterifica con un aminoácido;

(iii) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, tal como un compuesto en donde el hidrógeno con la funcionalidad alcohol del compuesto de la Fórmula I se reemplaza por (alquilo de C_1-C_8)C(=O)OCH_2- o -$CH_2OP(=O)(OH)_2$;

(iv) donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un fosfato del mismo, tal como un compuesto en donde el hidrógeno con la funcionalidad alcohol del compuesto de la Fórmula I se reemplaza por $-P(=O)(OH)_2$ o $-P(=O)(ONa)_2$ o $-P(=O)(O^-)_2Ca^{2+}$;

(v) donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-NH_2$ o –NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en donde, como pueda ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de la Fórmula I se reemplaza por alcanoilo(C_1-C_{10}), $-COCH_2NH_2$ o el

grupo amino se deriva en un aminoácido;

(vi) donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-NH_2$ o $-NHR$ donde $R \neq H$), una amina del mismo, por ejemplo, un compuesto en donde, como pueda ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de la Fórmula I se reemplaza por $-CH_2OP(=O)(OH)_2$;

(vii) donde el grupo de ácido carboxílico dentro del compuesto de la Fórmula I se reemplaza por un grupo metilo, un grupo $-CH_2OH$ o un grupo aldehído.

Ciertos compuestos de la Fórmula I pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de la Fórmula I. También es posible que se unan dos compuestos de la Fórmula I en forma de un profármaco. En ciertas circunstancias, un profármaco de un compuesto de la Fórmula I puede crearse al enlazar internamente dos grupos funcionales en un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo, al formar una lactona.

Se toman referencias a los compuestos de la Fórmula I para incluir los compuestos mismos y profármacos de los mismos. La invención incluye tales compuestos de la Fórmula I, así como sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y sales.

Administración y dosificación

En general, un compuesto de la invención se administra en una cantidad efectiva para tratar un padecimiento como se describe en la presente. Los compuestos de la invención pueden administrarse como un compuesto per se o de forma alternativa, como una sal farmacéuticamente aceptable. Para propósitos de administración y dosificación, el compuesto per se o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo simplemente se denominará como los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención se administran mediante cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía y en una dosis efectiva para el tratamiento previsto. Los compuestos de la invención pueden administrarse vía oral, rectal, vaginal parenteral o tópica.

Los compuestos de la invención pueden administrarse vía oral. La administración oral puede implicar ingerir, de modo que el compuesto entra al tracto gastrointestinal o puede emplearse la administración bucal o sublingual mediante el cual el compuesto entra al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente

sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para su administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Dispositivos adecuados para su administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse vía tópica en la piel o mucosa, es decir, vía dérmica o transdérmica. En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse vía intranasal o por inhalación. En otra modalidad, los compuestos de la invención pueden administrarse vía rectal o vaginal. En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo o al oído.

El régimen de dosificación para los compuestos de la invención y/o composiciones que contienen tales compuestos se basa en una variedad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y padecimiento médico del paciente; la gravedad del padecimiento; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. De este modo, el régimen de dosificación puede

variar ampliamente. En una modalidad, la dosis diaria total de un compuesto de la invención es normalmente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal) para el tratamiento de los padecimientos indicados discutidos en la presente. En otra modalidad, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 30 mg/kg y en otra modalidad, de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 10 mg/kg y en incluso otra modalidad, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 3. No es poco común que la administración de los compuestos de la invención se repita una pluralidad de veces en un día (normalmente no mayor de 4 veces). Si se desea, pueden utilizarse típicamente múltiples dosis por día para incrementar la dosis diaria total.

Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de tabletas que contienen 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 30.0 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación del paciente. Un medicamento normalmente contiene de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo o en otra modalidad, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del

ingrediente activo. Vía intravenosa, las dosis pueden oscilar de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg/minute durante una tasa de infusión constante.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la invención incluyendo sujetos mamíferos. En una modalidad, los humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y en cualquier etapa de desarrollo.

Composiciones farmacéuticas

En otra modalidad, la invención comprende composiciones farmacéuticas. Tales composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un portador farmacéuticamente aceptable. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas. Como se utiliza en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes isotónicos y de absorción y los similares que son fisiológicamente compatibles. Ejemplos de portadores farmacéuticamente adecuados incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina amortiguada por fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y los similares, así como combinaciones de los mismos y pueden incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o

polialcoholes tales como manitol o sorbitol en la composición. Las sustancias farmacéuticamente aceptables tales como agentes humectantes o cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservadores o amortiguadores, que potencian la vida útil o efectividad del anticuerpo o porción de anticuerpo.

Las composiciones de esta invención pueden estar en una variedad de formas. Estos incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquida, semi-sólida y sólida, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, tabletas, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma depende del modo previsto de administración y aplicación terapéutica.

Las composiciones típicas están en forma de soluciones inyectables o soluciones infusibles, tales como composiciones similares a aquellas utilizadas para la inmunización pasiva de los humanos con anticuerpos en general. Un modo de administración es parenteral (por ejemplo, vía intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular). En otra modalidad, el anticuerpo se administra mediante infusión o inyección intravenosa. En incluso otra modalidad, el anticuerpo se administra

mediante inyección intramuscular o subcutánea.

La administración oral de una forma de dosis sólida puede, por ejemplo, presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas duras o suaves, píldoras, obleas, trociscos o tabletas, cada una contiene una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la invención. En otra modalidad, la administración oral puede estar en forma de polvo o gránulos. En otra modalidad, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, un trocisco. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos de la Fórmula I se combinan de forma ordinaria con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada. En caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

En otra modalidad, la administración oral puede estar en una forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica (por ejemplo, agua). Tales composiciones también pueden

comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

En otra modalidad, la invención comprende una forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, vía intraperitoneal, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones estériles acuosas u oleaginosas inyectables) pueden formularse conforme a la técnica conocida utilizando agentes de dispersión, humectantes y/o de suspensión adecuados.

En otra modalidad, la invención comprende una forma de dosis tópica. "La administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como los parches de vía transdérmica o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o intranasal o administración por inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, aspersiones, ungüentos y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de esta

invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se realizará utilizando un parche ya sea de tipo depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos espolvoreados, apósitos, espumas, películas, parches de piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse intensificadores de la penetración - véase, por ejemplo, B. C. Finnin y T. M. Morgan, J. Pharm. Sci., vol. 88, pp. 955-958, 1999.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas oculares en donde el compuesto de esta invención se disuelve o suspende en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o aural puede estar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en una solución salina estéril, isotónica, ajustada por pH. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (es decir, esponjas de gel

absorbible, colágeno) y no biodegradables (es decir, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como un ácido poliacrílico enlazado y reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelana, puede incorporarse junto con un conservador, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden suministrarse mediante iontoforesis.

Para la administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos de la invención se suministran de modo conveniente en forma de una solución o suspensión a partir de un recipiente con bomba de aspersión que se oprime o bombea por el paciente como una presentación de atomización de aerosol a partir de un recipiente presurizado o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal normalmente se administran en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o como una partícula de componente mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un

inhalador de polvo seco o como una atomización de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador (de preferencia un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un agente propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

En otra modalidad, la invención comprende una forma de dosis rectal. Tal forma de dosis rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden utilizarse diversas alternativas como sea apropiado.

También pueden utilizarse otros materiales y modos portadores de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como procedimientos de formulación y administración efectivos. Las consideraciones anteriores en relación con las formulaciones y procedimientos de administración efectivos se conocen bien en la técnica y se describen en los libros

de texto estándar. La formulación de fármacos se discute, por ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Formas de dosificación farmacéutica, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Kibbe et al., Eds., manual de excipientes farmacéuticos (3ª edición), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Co-administración

Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención proporciona cualquiera de los usos, métodos o composiciones como se definen en la presente en donde el compuesto de cualquier modalidad de la Fórmula I en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o el solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto o sal, se utiliza en combinación con y uno o más de otros agentes terapéuticos discutidos en la presente. Esto puede incluir una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o padecimiento para el cual se indica un agonista del GLP-1R, que comprende un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define el cualquiera de las modalidades descritas en la presente y uno o más de otros agentes terapéuticos discutidos en la

presente.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que todos los compuestos se administran lo bastante cercano en tiempo para que cada uno pueda generar un efecto biológico en el mismo plazo de tiempo. La presencia de un agente puede alterar los efectos biológicos de otros compuestos. Los dos o más compuestos pueden administrarse de forma simultánea, concurrente o secuencial. Adicionalmente, puede llevarse a cabo la administración simultánea al mezclar los compuestos previos a la administración o al administrar los compuestos en el mismo punto de tiempo, pero como formas de dosificación separadas en el mismo sitio de administración o diferente.

Las frases "administración concurrente" "co-administración", "administración simultánea", y "administrado de forma simultánea" significan que los compuestos se administran en combinación.

En otra modalidad, la invención proporciona métodos de tratamiento que incluyen administrar los compuestos de la presente invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos diferentes, en donde uno o más agentes farmacéuticos diferentes pueden seleccionarse a partir de los agentes discutidos en la presente.

En una modalidad, los compuestos de esta

invención se administran con un agente anti-diabético incluido pero no limitado a una biguanida (por ejemplo, metformina), una sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida o glipizida), una tiazolidinodiona (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona o lobeglitazona), un glitazar (por ejemplo, saroglitazar, aleglitazar, muraglitazar o tesaglitazar), una meglitinida (por ejemplo, nateglinida, repaglinida), un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, gemigliptina, anagliptina, teneligliptina, alogliptina, trelagliptina, dutogliptina o omarigliptina), una glitazona (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona, balaglitazona, rivoglitazona o lobeglitazona), un inhibidor del transportador enlazado a glucosa-sodio 2 (SGLT2) (por ejemplo, empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ipragliflozina, Ipragliflozina, tofogliflozina, etabonato de sergliflozina, etabonato de remogliflozina o ertugliflozina), un inhibidor SGLTL1, un agonista de GPR40 (agonista de FFAR1/FFA1, por ejemplo, fasiglifam), péptido insulunotrófico dependiente de glucosa (GIP) y análogos del mismo, un inhibidor alfa glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa o miglitol) o insulina y un análogo de

insulina, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes mencionados específicamente y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los agentes y sales.

En otra modalidad, los compuestos de esta invención se administran con un agente anti-obesidad incluido pero no limitado al péptido YY o un análogo del mismo, un agonista receptor Y tipo 2 de neuropéptido (NPYR2), un antagonista NPYR1 o NPYR5, un antagonista de receptor tipo 1 canabinoide (CB1R), un inhibidor de lipasas (por ejemplo, orlistat), un péptido proislote humano (HIP), un agonista de receptor de melanocortina 4 (por ejemplo, setmelanotido), un antagonista de receptor 1 hormonal que concentra melanina, un agonista receptor farnesoide X (FXR) (por ejemplo, ácido obeticólico), zonisamida, fentermina (sola o en combinación con topiramato), un inhibidor de recaptación de norepinefrina/dopamina (por ejemplo, buproprion), un antagonista receptor opioide (por ejemplo, naltrexona), una combinación del inhibidor de recaptación de norepinefrina/dopamina y el antagonista receptor opioide (por ejemplo, una combinación de bupropion y naltrexona), un análogo de GDF-15, sibutramina, un agonista de coleistocinina, amilina y análogos de los mismos (por ejemplo, pramlintida), leptina y análogos del mismo (por ejemplo, metroleptina), un agente serotonérgico (por

ejemplo, Iorcaserina), un inhibidor de aminopeptidasa 2 de metionina (MetAP2) (por ejemplo, beloranib o ZGN-1061), fendimetrazina, dietilpropion, benzfetamina, un inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ipragliflozina, Ipragliflozina, tofogliflozina, etabonato de sergliflozina, etabonato de remogliflozina o ertugliflozina), un inhibidor de SGLTL1, un inhibidor doble de SGLT2/SGLT1, un modulador del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), un activador de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), biotina, un modulador del receptor de MAS o un agonista receptor de glucagón (solo o en combinación con otro agonista GLP-1R, por ejemplo, liraglutida, exenatida, dulaglutida, albiglutida, lixisenatida o semaglutida), incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes mencionados específicamente y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los agentes y sales.

En otra modalidad, los compuestos de esta invención se administran en combinación con uno o más de los siguientes: un agente para tratar NASH incluido pero no limitado a PF-05221304, un agonista FXR (por ejemplo, ácido obeticólico), un agonista PPAR α/δ (por ejemplo, elafibranor), un conjugado sintético de ácidos grasos y bilis (por ejemplo, aramchol), un inhibidor de caspasa (por

ejemplo, emricasan), un anticuerpo monoclonal homólogo de anti-lisil oxidasa 2 (LOXL2) (por ejemplo, simtuzumab), un inhibidor de galectina 3 (por ejemplo, GR-MD-02), un inhibidor de MAPK5 (por ejemplo, GS-4997), un antagonista doble del receptor de quimiocina 2 (CCR2) y CCR5 (por ejemplo, cenicriviroc), un agonista del factor 21 de crecimiento de fibroblastos (FGF21) (por ejemplo, BMS-986036), un antagonista receptor de leucotrieno D4 (LTD4) (por ejemplo, tipelukast), un análogo de niacina (por ejemplo, ARI 3037MO), un inhibidor ASBT (por ejemplo, volixibat), un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC) (por ejemplo, NDI 010976 o PF-05221304), un inhibidor de cetohexocinasa (KHK), un inhibidor de diacilgliceril aciltransferasa 2 (DGAT2), un antagonista receptor de CB1, un anticuerpo anti-CB1R o un inhibidor de la cinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1), incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes mencionados específicamente y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los agentes y sales.

Algunos compuestos específicos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención para tratar las enfermedades o trastornos descritos en la presente (por ejemplo, NASH) incluyen:

Ácido 4-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-

tetrahidrospiro[indazol-5,4’-piperidin]-1’-carbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoico, el cual es un ejemplo de un inhibidor de ACC selectivo y se preparó como un ácido libre en el Ejemplo 9 de la patente de los Estados Unidos No. 8,859,577, la cual es la fase nacional estadounidense de la Solicitud Internacional No. PCT/IB2011/054119, las descripciones de las cuales se incorporan en la presente para referencia en su totalidad para todos los propósitos. Las formas cristalinas del ácido 4-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4’-piperidin]-1’-carbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoico, incluyendo una forma mono-tris anhidra (Forma 1) y un trihidrato de la sal de mono-tris (Forma 2), se describen en la Solicitud de PCT Internacional No. PCT/IB2018/058966, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad para todos los propósitos;

(S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y sus formas sólidas cristalinas (Forma 1 y Forma 2) es un ejemplo de un inhibidor de DGAT2 descrito en el Ejemplo 1 de la patente de los Estados Unidos No. 10,071,992, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad para todos los propósitos;

Ácido [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il]acético, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (incluyendo una forma cristalina del ácido libre del mismo) es un ejemplo de un inhibidor de cetohexocinasa y se describe en el Ejemplo 4 de la Patente de los Estados Unidos No. 9,809,579, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad para todos los propósitos; y

El agonista FXR Tropifexor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se describe en el Ejemplo 1-1B de la Patente de los Estados Unidos No. 9,150,568, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Estos agentes y compuestos de la invención pueden combinarse con vehículos farmacéuticamente aceptables tales como solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa y similares. El régimen de dosificación particular, es decir, la dosis, sincronización y repetición, dependerán del individuo particular y el historial médico del individuo.

Los portadores, excipientes o estabilizadores

aceptables no son tóxicos para los receptores de las dosificaciones y concentraciones empleadas y pueden comprender soluciones amortiguadoras tales como de fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; sales tales como cloruro de sodio; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservadores (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos, tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo pesomolecular (menor de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o Ig; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG).

Los liposomas que contienen estos agentes y/o

compuestos de la invención se preparan mediante los métodos conocidos en la técnica, tales como se describen en las Patentes de los estados Unidos Nos. 4,485,045 y 4,544,545. Los liposomas con tiempo de circulación intensificada se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5,013,556. Los liposomas particularmente útiles pueden generarse mediante el método de evaporación de fase inversa con una composición lipídica que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivada de PEG (PEG-PE). Los liposomas se extruyen a través de filtros de tamaño de poro definido para producir liposomas con el diámetro deseado.

Estos agentes y/o compuestos de la invención también pueden atraparse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante la polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de liberación de fármaco coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nano-partículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se describen en Remington, The Science y Practice of Farmacy, 20a edición, Mack Publishing (2000).

Pueden utilizarse preparaciones de liberación

sostenida. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semi-permeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o 'poli(vinilalcohol)), poliláctidos (Patente de los estados Unidos No. 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y 7 etil-L-glutamato, etilen-vinil acetato no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como aquellos utilizados en LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprólido), isobutirato acetato de sacarosa y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones que se van a utilizar para la administración intravenosa deben ser estériles. Esto se cumple fácilmente mediante, por ejemplo, la filtración a través de las membranas de filtración estériles. Los compuestos de la invención generalmente se colocan en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o frasco con solución intravenosa que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección

hipodérmica.

Las emulsiones adecuadas pueden prepararse utilizando emulsiones grasas comercialmente disponibles, tales como Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ y Lipiphysan™. El ingrediente active puede ser ya sea disuelto en una composición de emulsión premezclada o alternativamente puede disolverse en un aceite (por ejemplo, aceite de soya, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de maíz o aceite de almendras) y una emulsión formada después de mezclarla con un fosfolípido (por ejemplo, fosfolípidos de huevo, fosfolípidos de soya o lecitina de soya) y agua. Se apreciará que pueden agregarse otros ingredientes, por ejemplo, glicerol o glucosa, para ajustar la tonicidad de la emulsión. Las emulsiones adecuadas normalmente contienen hasta 20% de aceite, por ejemplo, entre 5 y 20%. La emulsión grasa puede comprender gotitas de grasa entre 0.1 y 1.0 µm, en particular entre 0.1 y 0.5 µm y tienen un pH en el margen de 5.5 a 8.0.

Las composiciones de la emulsión pueden ser aquellas preparadas al mezclar un compuesto de la invención con Intralipid™ o los componentes del mismo (aceite de soya, fosfolípidos de huevo, glicerol y agua).

Las composiciones por inhalación o insuflación

incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos y polvos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables como se establece anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran mediante la ruta oral o nasal respiratoria para un efecto local o sistémico. De preferencia, las composiciones de solventes estériles farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases. Las soluciones nebulizadas pueden aspirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede unirse a una mascarilla facial, dosel o máquina de respiración intermitente con presión positiva. Puede administrarse una solución, suspensión o composiciones de polvo, de preferencia vía oral o nasal a partir de dispositivos que suministren la formulación de una manera apropiada.

Kits

Otro aspecto de la invención proporciona kits que comprenden el compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V de la invención. Un kit puede incluir, además del compuesto de las Fórmulas I, II o III, de la invención o composición farmacéutica del mismo,

agentes de diagnóstico o terapéuticos. Un kit también puede incluir instrucciones para su uso en un método terapéutico o de diagnóstico. En algunas modalidades, el kit incluye el compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V o una composición farmacéutica del mismo y un agente de diagnóstico. En otras modalidades, el kit incluye el compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV o V o una composición farmacéutica del mismo.

En incluso otra modalidad, la invención comprende kits que son adecuados para su uso para realizar los métodos de tratamiento descritos en la presente. En una modalidad, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la invención en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. En otra modalidad, el kit comprende uno o más compuestos de la invención en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención y un recipiente para la dosificación y un recipiente para la dosificación.

PREPARACIÓN

Los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, pueden prepararse mediante los métodos generales y específicos descritos a continuación, utilizando el conocimiento general común de aquel con experiencia en la

técnica de la química orgánica sintética. Tal conocimiento general común puede encontrarse en libros de referencia estándar tales como Comprehensive Organic Chemistry, Ed. Barton y Ollis, Elsevier; Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Larock, John Wiley y Sons; y Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (publicados por Wiley-Interscience). Los materiales de partida utilizados en la presente están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos de rutina conocidos en la técnica.

En la preparación de los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V, se observa que algunos de los métodos de preparación descritos en la presente pueden requerir de la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria, carboxilo en los precursores de la Fórmula I). La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. La necesidad de tal protección se determina fácilmente por aquel con experiencia en la técnica. El uso de tales métodos de protección/desprotección también está dentro de la experiencia de la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso,

véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Por ejemplo, ciertos compuestos contienen funcionalidades de aminas primarias o ácido carboxílico que pueden interferir con las reacciones en otros sitios de la molécula si se dejan sin proteger. En consecuencia, tales funcionalidades deben protegerse por un grupo protector apropiado que pueda eliminarse en un paso posterior. Los grupos protectores apropiados para la protección de la amina y el ácido carboxílico incluyen aquellos grupos protectores comúnmente utilizados en la síntesis peptídica (tales como N-t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc) para aminas y alquilo inferior o bencilésteres para ácidos carboxílicos) los cuales en general no son químicamente reactivos bajo las condiciones de reacción descritas y normalmente pueden eliminarse sin alterar químicamente otra funcionalidad de los compuestos de la Fórmula I.

Los esquemas descritos a continuación están previstos para proporcionar una descripción general de la metodología empleada en la preparación de los compuestos de la presente invención. Algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales múltiples o simples con designación estereoquímica (R) o

(S). Será aparente para aquel con experiencia en la técnica que todas las transformaciones sintéticas pueden llevarse a cabo de una manera similar si los materiales se enriquecen o ramifican enantioméricamente. Además, la resolución para el material deseado ópticamente activo puede tener lugar en cualquier punto deseado de la secuencia utilizando métodos bien conocidos tales como los descritos en la presente y en la literatura química. Por ejemplo, los compuestos intermediarios (por ejemplo, **S4**, **S7**, **S8**, **S24**, **S40** y **S41**) y finales (por ejemplo, **S25 y S42**) pueden separarse utilizando métodos cromatográficos quirales. Alternativamente, las sales quirales pueden utilizarse para aislar los compuestos intermediarios y finales enriquecidos de forma enantiomérica.

En los esquemas que siguen, las variables X, Y, Z^1, Z^2, Z^3, R, R^1, R^2, R^3, R^4, m, p y q son como se describen en la presente para los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV o V a menos que se observe de otro modo. Por simplicidad, la variable A se utiliza para denotar el Anillo A y su sustituyente opcional R^1. Para los esquemas provistos a continuación, cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 puede independientemente ser un grupo saliente tal como cualquier sulfonato de alquilo o arilo (por ejemplo, mesilato, tosilato o triflato) o un halógeno o cualquier otro grupo

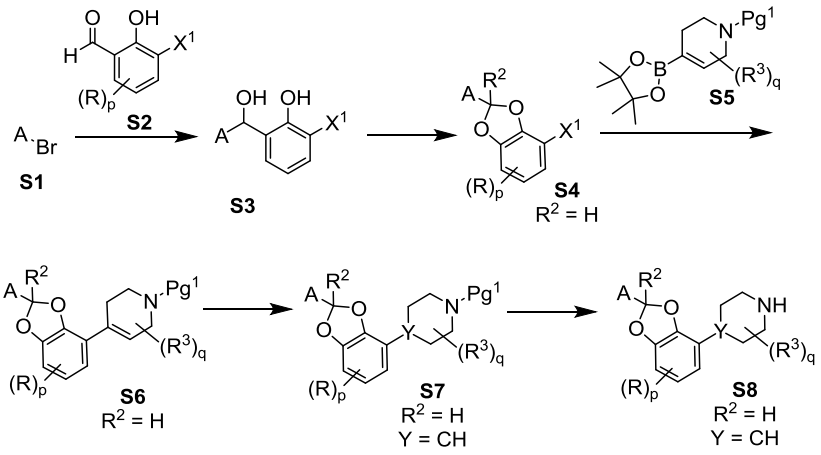
que pueda desplazarse por una amina o utilizarse en una reacción de acoplamiento mediada por metal. X^4 también puede ser un ácido carboxílico protegido (es decir, éster). Cuando el grupo protector se identifica como Pg^1, puede ser un grupo protector alquilamina tal como bencilo, benzhidrilo, alilo o similar; un grupo protector carbamato tal como Boc, Cbz o similar; o un grupo protector amida tal como trifluoroacetamida. Cuando el grupo protector se identifica como Pg^2, puede ser un grupo protector ácido tal como metilo, etilo, bencilo, t-butilo o similar. Cuando el grupo protector se identifica como Pg^3, puede ser un grupo protector alcohol tal como trimetilsililetoxietilo; o un grupo acilo similar a acetilo, benzoilo o similar; o un grupo trialquilsililo tal como trimetilsililo, ter-butildimetilsililo, triisopropilsililo o similar. R^{2a} es H o –alquilo de C_{1-2}, en donde alquilo puede tener de 0 a 1 OH. R^{4a} es alquilo de C_{1-2}, alquileno de C_{0-2}-cicloalquilo de C_{3-6}, alquileno de C_{0-2}-R^5 o alquileno de C_{1-2}-R^6, en donde el alquilo, alquileno o cicloalquilo se pueden sustituir independientemente como lo permita la valencia con 0 a 3 átomos de F y 0 a 1 sustituyente seleccionado independientemente de alquileno de C_{0-1}-OR^O y $-N(R^N)_2$.

La piperidina **S8** sustituida, donde R^2 = H e Y = CH, puede preparase como se discute en el Esquema 1. El

bromuro de arilo o heteroarilo **S1** puede tratarse con un alquil-litio, por ejemplo, butil-litio o ter-butil-litio, para dar una especie de aril- o heteroaril-litio que pueda reaccionar con el aldehído **S2** para dar diol **S3**. Otros reactivos de arilo o heteroarilo organometálicos, tales como, pero no limitados a los reactivos de Grignard, también pueden utilizarse en la preparación de **S3**. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura alrededor de −70 °C. Entonces el diol **S3** puede oxidarse con $NaIO_4$ para proporcionar acetal **S4** (R^2 = H). El compuesto **S4** entonces puede hacerse reaccionar con un ácido borónico o éster de boronato (**S5**) sustituido en presencia de un catalizador de paladio y complejo de ligando a manera de una reacción de Suzuki (Maluenda y Navarro, Molecules, 2015, 20, 7528-7557) para proporcionar los compuestos de la fórmula general **S6**. La reducción de la olefina para proporcionar los compuestos de la estructura general **S7** podría realizarse bajo una atmósfera de hidrógeno (15-100 psi de H_2) en un solvente alcohólico tal como MeOH o EtOH o alternativamente un solvente orgánico aprótico tal como EtOAc o THF en presencia de un catalizador apropiado tal como paladio en carbono, $Pd(OH)_2$ en carbono (catalizador de Pearlman), PtO_2 (catalizador de Adams) o cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (I) (catalizador de Wilkinson).

Los reactivos de hidrogenación de transferencia, por ejemplo, formiato o hidifrobenceno de amonio o similar, pueden emplearse utilizando un catalizador adecuado. Alternativamente, la reducción puede lograrse por métodos alternativos conocidos por aquel con experiencia en la técnica utilizando reactivos tales como trietil silano u otros silanos, bajo catalizadores ácidos o metálicos o reductores metálicos, tales como magnesio o similares. Alternativamente, la olefina puede funcionalizarse mediante los métodos conocidos por aquel con experiencia en la técnica para introducir grupos R^3. Por ejemplo, la olefina podría hidroborarse para producir un alcohol que pudiera alquilarse o convertirse además a un nitrilo, F o grupo alquilo. La eliminación de Pg^1 podría efectuarse con muchos métodos descritos en la literatura para proporcionar las aminas **S8.**

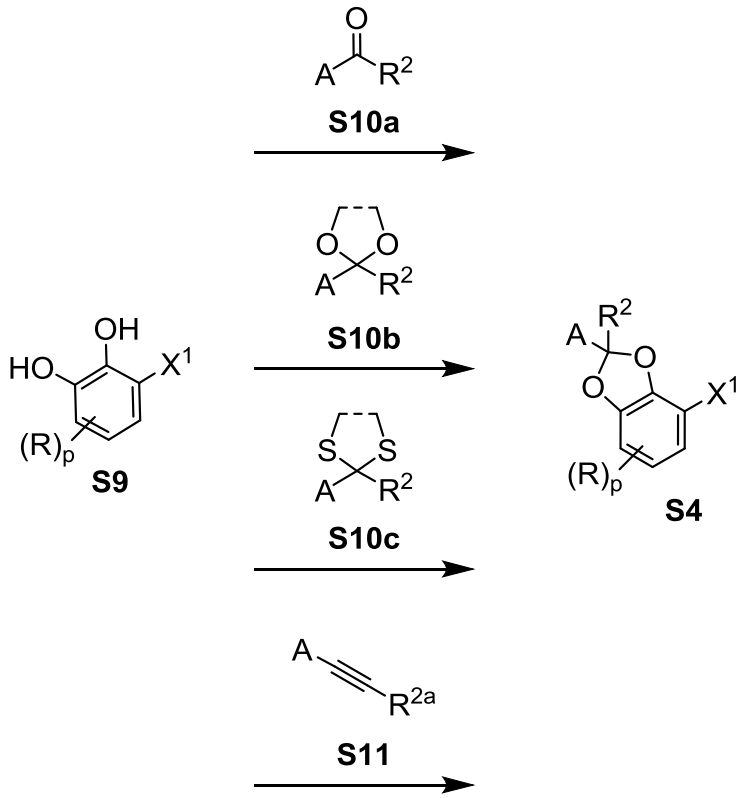
Esquema 1



El Esquema 2 proporciona una preparación alternativa de compuestos de la estructura general **S4.** La reacción de dioles sustituidos de forma apropiada de la estructura general **S9** con aldehídos o cetonas de la estructura general **S10a** en presencia de un ácido tal como ácido *p*-toluensulfónico o p-toluensulfonato de piridinio en un solvente orgánico aprótico tal como tolueno o benceno puede liberar compuestos de la estructura general **S4.** La reacción normalmente se calienta hasta reflujo utilizando una trampa de Dean-Stark para retirar de forma azeotrópica el agua. Los dioles **S9** también pueden hacerse reaccionar con acetales o cetales cíclicos (hay una línea punteada) o acíclicos (la línea punteada está ausente) acetales o cetales de la estructura general **S10b** bajo una catálisis ácida. Lo mismo puede aplicarse con tioacetales o tiocetales cíclicos o acíclicos de la estructura general

S10c bajo la influencia de sales de mercurio, oxidantes leves o reactivos alquilantes, para proporcionar los compuestos **S4**. Alternativamente, los dioles de la fórmula general **S9** pueden hacerse reaccionar con el alquino sustituido de forma apropiada **S11** en un solvente aprótico tal como tolueno en presencia de dodecacarbonil-trirrutenio a una temperatura alrededor de 100 °C para suministrar los compuestos de la estructura general **S4** donde $R^2 = CH_2R^{2a}$. En casos donde R^2 contiene un grupo funcional alcohol, tal como CH_2OH, un grupo protector alcohol (Pg^3), tal como acetato, puede incorporarse en los compuestos de la estructura general **S10**. El grupo protector entonces puede eliminarse en un paso posterior. El intermediario **S4** después puede modificarse adicionalmente utilizando los métodos descritos para el Esquema 1 para proporcionar las aminas de la estructura general **S8**.

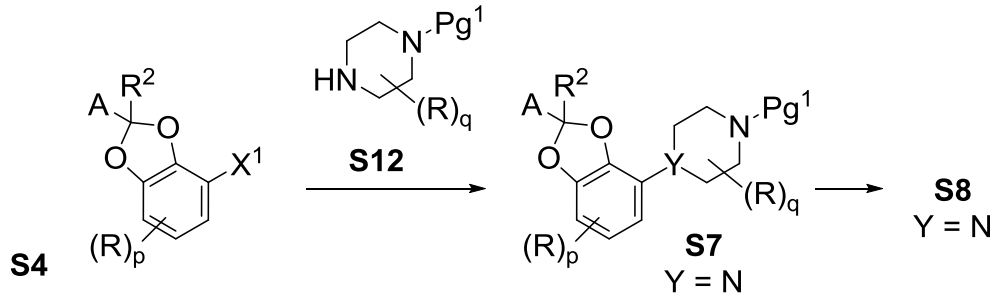
Esquema 2



Como se proporciona en el Esquema 3, la conversión de **S4** a los compuestos de la estructura general **S7** donde Y = N puede lograrse de tal manera como un acoplamiento C-N de Buchwald-Hartwig entre los compuestos de la estructura general **S4** y una piperazina **S12** sustituida y protegida de forma apropiada en presencia de un catalizador de paladio o cobre y un ligando complejo. Estas reacciones se realizan en general entre 0 y 110 °C en solventes orgánicos apróticos tales como pero no limitados

a 1,4-dioxano y $PhCH_3$ con una base agregada tal como Cs_2CO_3, LiHMDS o NaOtBu. La eliminación de Pg^1 podría efectuarse mediante muchos métodos descritos en la literatura para proporcionar las aminas **S8** donde Y = N.

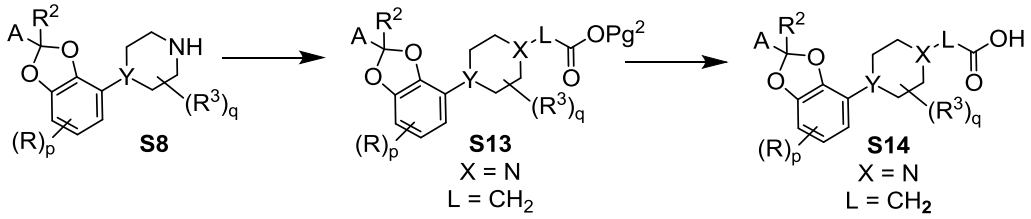
Esquema 3



Los compuestos de amina **S8** preparados mediante los métodos descritos en los Esquemas 1-3 pueden alquilarse con 2-bromoacetato protegido en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3, Et_3N, NaH o LiHMDS en un solvente aprótico polar tal como pero no limitado a DMF, DMAc, DMSO o NMP para suministrar los compuestos de la estructura general **S13** (X = N, L = CH_2). Pueden realizarse hidrólisis de ésteres estándar para proporcionar los ácidos **S14**. Si Pg^2 es t-butilo, los métodos de desprotección ácidos estándar tales como TFA/DCM, HCl/1,4-dioxano, HCl/EtOAc u otras condiciones adecuadas pueden utilizarse para suministrar los ácidos **S14**. Si Pg^2 es metilo o etilo, métodos de desprotección básica estándar tales como NaOH acuoso en metanol o etanol u otras condiciones adecuadas

pueden utilizarse para suministrar los ácidos **S14.**

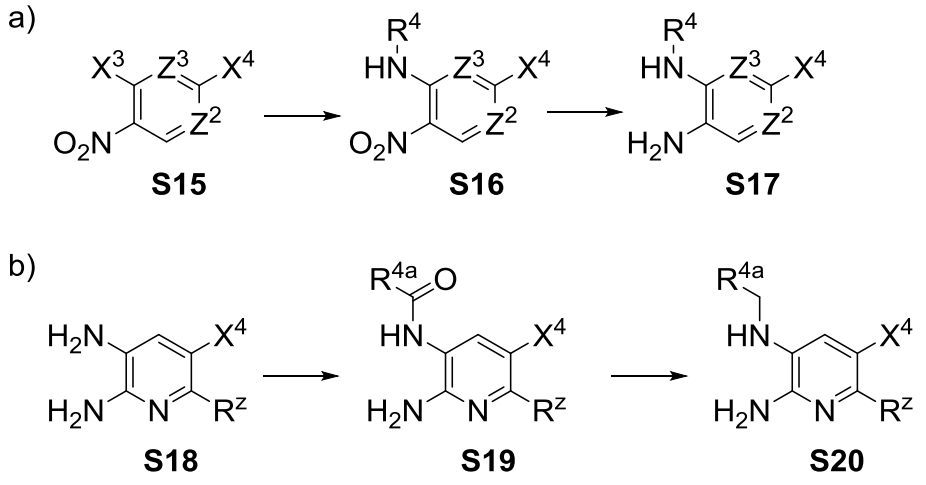
Esquema 4



Los compuestos de la estructura general **S15** (Esquema 5) pueden reaccionar con aminas R^4NH_2 en presencia de bases tales como carbonatos, bicarbonatos, acetatos o hidróxidos de sodio, potasio o cesio, o una base de amina orgánica tal como Et_3N, DIPEA, DBU y similares en un solvente aprótico polar tal como pero no limitado a THF, DMF, DMAc, DMSO o NMP o un solvente prótico tal como agua, MeOH, EtOH o iPrOH o una mezcla del mismo para suministrar los compuestos de la estructura general **S16.** Alguien observará que si un ejemplo proporciona un R^4 con un centro enantiomérico resuelto, el otro enantiómero o una mezcla racémica del mismo podría obtenerse por la selección del material de partida apropiado. Los sustituyentes X^3 preferidos incluyen F, Cl y Br, los grupos X^4 preferidos incluyen Cl, Br, y $-CO_2-Pg^2$. La reducción del grupo nitro puede afectarse por la hidrogenación a 1-6 atmósferas de H_2 con un catalizador metálico tal como paladio en carbono o níquel de Raney en un solvente prótico tal como MeOH o EtOH

o un solvente prótico tal como DMF, THF o EtOAc. Alternativamente, el grupo nitro puede reducirse con hierro, zinc, $SnCl_2$ u otro metal adecuado en un medio ácido tal como HCl 1N, AcOH o NH_4Cl acuoso en THF o metanol para proporcionar los compuestos de la estructura general **S17** (Esquema 5a). Compuestos tales como **S18** pueden acilarse mediante haluros de acilo mediante el modo estándar o por carboxilatos mediante protocolos estándar de acoplamiento de amidas para proporcionar los compuestos **S19.** La reducción a los compuestos **S20** puede realizarse bajo condiciones estándar con agentes reductores tales como LAH o BH_3-THF o BH_3-DMS (Esquema 5b).

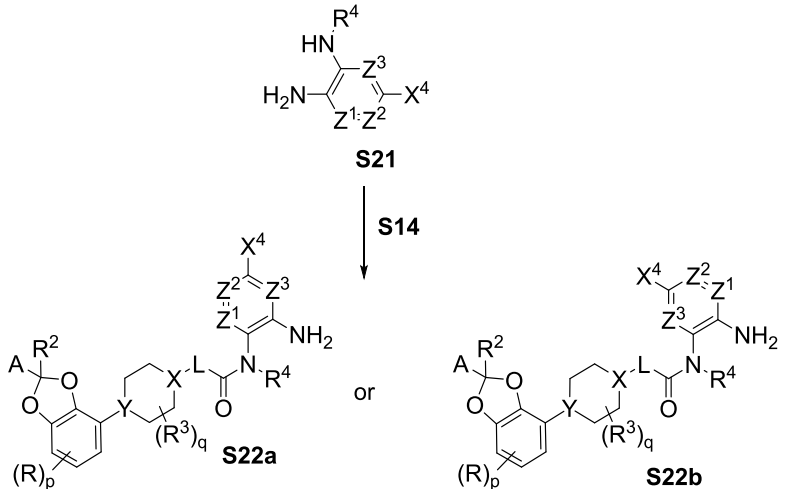
Esquema 5



Si los compuestos de amina **S17** y **S20** se preparan mediante los métodos descritos en los Esquemas 5a y 5b, designados de forma colectiva como las diaminas **S21** (Esquema 6), pueden acilarse con los ácidos de la estructura general **S14** bajo los protocolos estándar de acoplamiento de amidas para suministrar las amidas **S22** que existirán como una mezcla de 100% de **S22a** a 100% de **S22b.** Esta mezcla de aminas **S22** puede ciclizarse para suministrar los compuestos de la estructura general **S23** por una variedad de métodos. Las aminas **S22** pueden calentarse con un agente deshidratante tal como $T_3P^®$ o un alquil-alcohol tal como n-butanol bajo condiciones de microondas (10-60 minutos a 120-180°C) para suministrar los compuestos **S23.** Alternativamente, la mezcla de los compuestos **S22** puede calentarse bajo condiciones ácidas tales como AcOH a partir de 60-100 °C o bajo condiciones básicas tales como NaOH o KOH acuoso en 1,4-dioxano a partir de 60-100 °C para proporcionar **S23.** Los compuestos de la estructura general **S23** (X^4 = Cl, Br o I) pueden convertirse a los ésteres de la estructura **S24** mediantecarbonilación catalizada por paladio bajo una atmosfera de monóxido de carbono a 15-100 psi a una temperatura de 20-100 °C con un alcohol apropiado

tal como MeOH o EtOH u otro alquil-alcohol. La hidrólisis del éster **S24** puede realizarse como se describe en el Esquema 4 para proporcionar los ácidos **S25**. Para los compuestos **S22** donde X^4 = la conversión de CO_2-Pg^2 al éster **S24** procede bajo condiciones similares como se describen previamente excepto para el uso del método de ciclización básica donde el compuesto **S25** puede aislarse de forma directa a partir de la mezcla de reacción. Para los compuestos **S24** donde X^4 es CO_2tBu, la desprotección al ácido **S25** puede realizarse bajo las condiciones ácidas descritas en el Esquema 4. Alternativamente, para los compuestos **S24** donde Pg^2 es un alquilo de C_1-C_8, tal como metilo, etilo, hexilo u octilo, la desprotección del éster puede realizarse con una variedad de enzimas incluyendo esterasas, proteasas, peptidasas, lipasas y glicosidasas que se conocen bien por aquel con experiencia en la técnica. La hidrólisis también puede realizarse al tratar el éster con una solución acuosa de 1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno a RT.

Esquema 6

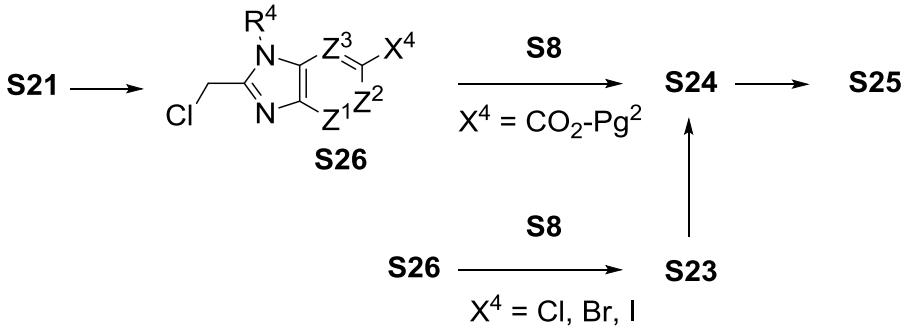


Adicionalmente, la diamina **S21** puede convertirse al 2-clorometil-bencimidazol **S26** (Esquema 7) por diversos métodos. El tratamiento con cloruro de 2-cloroacetilo o anhídrido cloroacético en un solvente aprótico tal como 1,4-dioxano seguido por calentamiento a 40-100 °C durante 2-18 h puede liberar el bencimidazol **S26** deseado donde Z^1, Z^2 y Z^3 son CH. en los casos donde no todos de Z^1, Z^2 y Z^3 son CR^z, después del tratamiento con cloruro de 2-cloroacetilo en un solvente aprótico tal como 1,4-dioxano durante 30 minutos a 4 h, el solvente se intercambia para un medio ácido tal como AcOH o TFA seguido por el calentamiento a 40-100 °C durante 2-18 h para proporcionar

el compuesto deseado **S26**. La diamina **S21** también puede tratarse con anhídrido cloroacético a una temperatura entre 0 y 80 °C en un solvente aprótico tal como, pero no limitado a 1,4-dioxano, THF o MeCN, seguido por calentamiento durante 2 a 18 h a 60-100 °C para suministrar el compuesto deseado **S26**. Además, la diamina **S21** puede tratarse con 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano en un solvente aprótico tal como, pero no limitado a 1,4-dioxano, THF o MeCN o un solvente prótico, por ejemplo, MeOH o EtOH, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, pTSA, en 20-100 °C. Alternativamente, las diaminas **S21** pueden calentarse a 100-180 °C con ácido 2-hidroxiacético en un solvente aprótico, tal como, pero no limitado a mesitileno, para proporcionar un intermediario de hidroximetilo. La conversión del grupo hidroximetilo al compuesto de clorometilo **S26** puede lograrse por métodos estándar, incluyendo el tratamiento con $SOCl_2$ en un solvente aprótico. Los compuestos de la estructura general **S26** pueden hacerse reaccionar con los compuestos **S8** en presencia de bases tales como carbonato, bicarbonato de sodio, potasio o cesio, NaH o una base de amina orgánica tal como Et_3N, DIPEA, DBU y similar en un solvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a THF, MeCN, DMF, DMAc, DMSO o NMP, para suministrar los compuestos **S23** (X^4 = Cl,

Br, I) o los compuestos **S24** (X^4 = CO_2-Pg^2) que entonces se utilizan para obtener los compuestos **S25** mediante los métodos descritos en el Esquema 6.

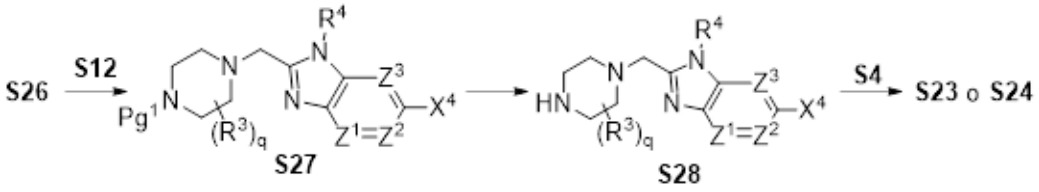
Esquema 7



Alternativamente (Esquema 8), los compuestos de la estructura general **S26** pueden hacerse reaccionar con las piperazinas **S12** sustituidas y protegidas de forma apropiada, en presencia de bases tales como carbonato, bicarbonato de sodio, potasio o cesio, NaH o una base de amina orgánica tal como Et_3N, DIPEA, DBU y similar en un solvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a THF, MeCN, DMF, DMAc, DMSO o NMP, para proporcionar los compuestos **S27** (Esquema 8). La eliminación de Pg^1 podría efectuarse con muchos métodos descritos en la literatura para proporcionar las aminas **S28.** La conversión a los compuestos de la estructura general **S23** (X^4 = Cl, Br o I) o **S24** (X^4 = CO_2-Pg^2) puede lograrse de tal manera como un acoplamiento C-N de Buchwald-Hartwig entre los compuestos

de las estructuras generales **S4** y como se describe previamente en el Esquema 3. Los compuestos de la estructura general **S23** o **S24** entonces pueden utilizarse para obtener los compuestos de la estructura **S25** mediante los métodos descritos en el Esquema 6.

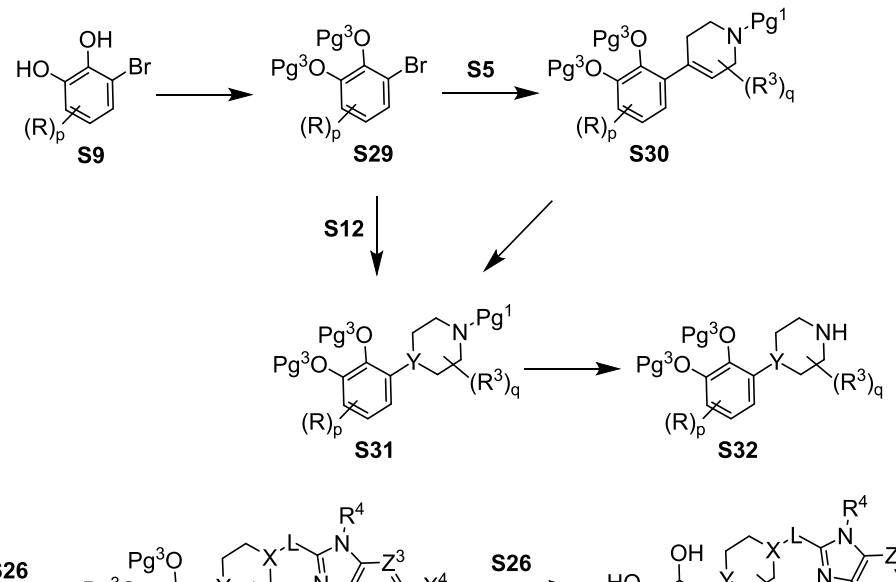
Esquema 8



Los compuestos de la estructura general **S25** también pueden prepararse como se discute en el Esquema 9. El diol **S9** puede protegerse para dar **S29**. El grupo trimetilsililetoximetilo es un grupo protector preferido. También se prefiere la protección del diol como el acetal correspondiente, por ejemplo, el acetal formaldehído. El compuesto **S29** entonces puede hacerse reaccionar con un ácido borónico o éster de boronato (**S5**) sustituido y la olefina entonces se reduce con los métodos descritos en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos de la fórmula general **S31** donde Y = CH. Alternativamente, el compuesto **S29** puede acoplarse con las piperazinas de la estructura general **S12** utilizando los métodos descritos en el Esquema 3 para proporcionar **S31** donde Y = N. Los compuestos de la estructura general **S31** pueden desprotegerse y después

acoplarse con **S26** para dar los compuestos de la estructura general **S33** utilizando los métodos descritos en el Esquema 7. Alternativamente, los compuestos de la estructura general **S33** pueden prepararse a partir de **S32** por la conversión de **S32** al derivado de ácido N-acético correspondiente y condensaciones posteriores con las diaminas **S21** como se describe en los Esquemas 4 y 6. La desprotección de **S33** utilizando los métodos conocidos por aquel con experiencia en la técnica puede proporcionar los dioles de la estructura general **S34** que después se hacen reaccionar con los alquinos de la estructura general **S11** utilizando los métodos descritos en el Esquema 2 para proporcionar **S23** o **S24**. Alternativamente, **S34** puede convertirse a **S23** o **S24** utilizando aldehídos, cetonas o sus derivados, como se discute en el Esquema 2. Los compuestos de la estructura general **S23** o **S24** entonces pueden utilizarse para obtener los compuestos de la estructura **S25** mediante los métodos descritos en el Esquema 6.

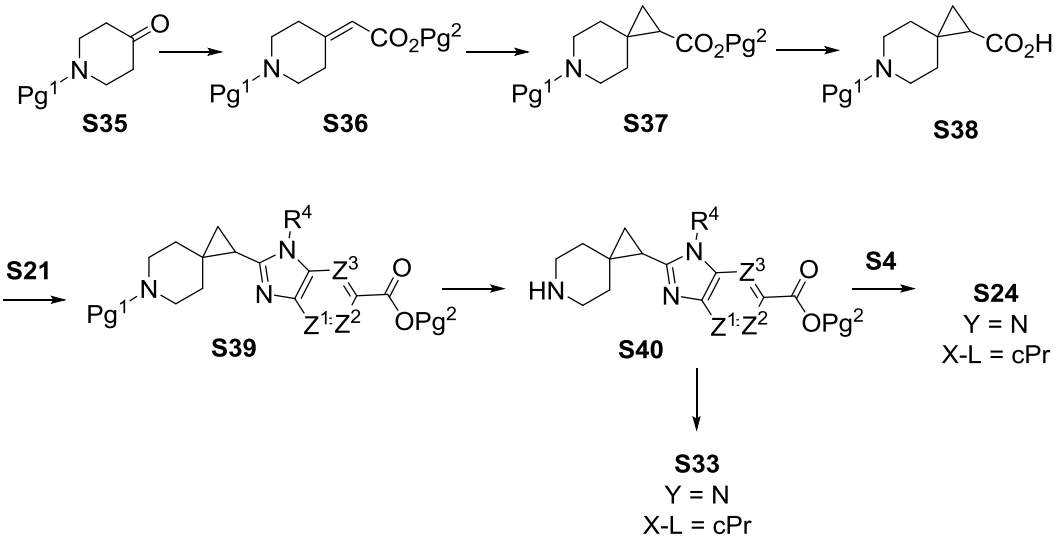
Esquema 9



Los compuestos de las estructuras generales **S24** y **S33** donde Y = N y X-L = ciclopropilo pueden prepararse como se discute en el Esquema 10. La piperidinona **S35** protegida puede homologarse al éster **S36** insaturado utilizando métodos bien conocidos por aquel con experiencia en la técnica. Por Ejemplo, la olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons de **S42** con un fosfonato, tal como el etil(dietoxifosforil)acetato, que se ha desprotonado con una base fuerte tal como terbutóxido de litio, sodio o potasio, puede proporcionar **S36**. La reacción se lleva a cabo normalmente en un solvente aprótico similar a THF o DME, a una temperatura alrededor de 0 a −50 °C. La conversión de **S36** al derivado de ciclopropano **S37** puede lograrse mediante el tratamiento con el iluro de sulfoxonio derivado de yoduro de trimetilsulfoxonio y una base, tal como ter-butóxido de potasio o hidruro de sodio. La desprotección de **S37** y acoplamiento posterior del ácido carboxílico **S38** resultante con **S21**, donde X^4 = CO_2Pg^2,

utilizando los métodos descritos en el Esquema 6 puede proporcionar los compuestos de la fórmula general **S39**. La desprotección de **S39** y acoplamiento con **S4** utilizando los métodos descritos en el Esquema 3 pueden dar los compuestos de la estructura general **S24** donde Y = N y X-L es ciclopropilo. Los compuestos de la estructura general **S24** después pueden utilizarse para obtener los compuestos de la estructura **S25** mediante los métodos descritos en el Esquema 6. Alternativamente, **S40** puede hacerse reaccionar con **S29** utilizando los métodos descritos en el Esquema 3 para proporcionar **S33** donde Y = N y X-L = ciclopropilo. Los compuestos de la estructura general **S33** después pueden utilizarse para obtener los compuestos de la estructura **S25** mediante los métodos descritos en los Esquemas 6 y 9.

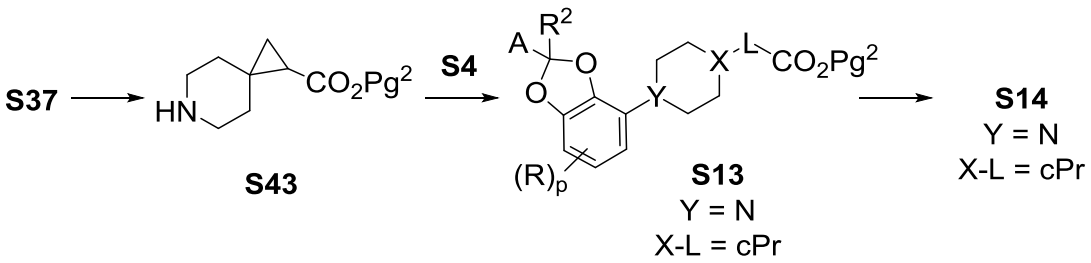
Esquema 10



Alternativamente, los compuestos de la estructura

general **S25** donde Y = N y X-L es ciclopropilo pueden prepararse como se describe en el Esquema 11. La eliminación de Pg^1 a partir de **S37** proporciona el derivado de piperidina **S43**. El acoplamiento de **S43** con **S4** de una manera similar al descrito en el Esquema 3 proporciona **S13** donde Y = N y X-L es ciclopropilo. La desprotección entonces puede proporcionar los compuestos de la estructura general **S14** que después se utilizan para preparar **S25** como se describe en el Esquema 6.

Esquema 11



EJEMPLOS

Los siguientes ilustran la síntesis de los compuestos no limitantes de la presente invención. Los compuestos adicionales dentro del alcance de esta invención pueden prepararse utilizando los métodos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o en combinación con las técnicas generalmente conocidas en el arte.

Los experimentos se llevaron a cabo generalmente

bajo una atmósfera inerte (de nitrógeno o argón), en particular en casos donde se emplearon reactivos o intermediarios sensibles al oxígeno o a la humedad. En general, los solventes y reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. Los solventes anhidros se emplearon donde fue apropiado, en general los productos AcroSeal® de Acros Organics, productos Aldrich® Sure/Seal™ de Sigma-Aldrich o DriSolv® de EMD Chemicals. En otros casos, los solventes comerciales se hicieron pasar a través de columnas empacadas con tamices moleculares de 4Å hasta que se anexaron los siguientes estándares de control de calidad para el agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, *N*,*N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. Para reacciones muy sensibles, los solventes se trataron aún más con sodio metálico, hidruro de calcio o tamices moleculares y se destilaron justo antes de su uso. Los productos se secaron en general bajo vacío antes de llevarse a cabo para reacciones adicionales o presentarse para pruebas biológicas. Los datos de espectrometría de masas se reportan a partir de cualquiera de la instrumentación de cromatografía líquida con espectrometría de masas (LCMS), ionización química con presión atmosférica (APCI) o cromatografía de gases con espectrometría de masas

(GCMS). El símbolo ♦ denota que el patrón del isótopo de cloro se observó en el espectro de masas.

Las separaciones quirales se utilizaron para separar enantiómeros o diastereómeros de algunos intermediarios durante la preparación de los compuestos de la invención. Cuando se hace la separación quiral, los enantiómeros separados se designan como ENT-1 o ENT-2 (o DIAST-1 o DIAST-2), de acuerdo a su orden de elución. En algunas modalidades, los enantiómeros designados como ENT-1 o ENT-2 pueden utilizarse como materiales de partida para preparar otros enantiómeros o diastereómeros. En tales situaciones, los enantiómeros resultantes preparados se designan como ENT-X1 y ENT-X2, respectivamente, de acuerdo a sus materiales de partida; de modo similar, los diastereómeros preparados se designan como DIAST-X1 y DIAST-X2, respectivamente, (o DIAST de acuerdo a sus materiales de partida. La nomenclatura de DIAST-Y y DIAST- se utiliza de modo similar, en las síntesis que emplean múltiples intermediarios.

Para los compuestos con dos centros quirales, los estereoisómeros en cada estereoisómero se separaron en diferentes tiempos. La designación de ENT-1 o ENT-2 (o de DIAST-1 o DIAST-2) de un intermediario o un ejemplo se refiere a la orden de elución para la separación hecha en

ese paso. Se reconoce que cuando se separan los estereoisómeros de un centro quiral en un compuesto con dos o más centros, los enantiómeros separados son diastereómeros de cada uno. A manera de ejemplo, pero no de limitación, los Ejemplos **15** y **16** tienen dos centros quirales. El centro quiral de la porción ciclopropilo se separó cuando el intermediario **C36** se separó en ENT-1, dando el intermediario **P17 y** ENT-2, dando el intermediario **P18. P18** después se utilizó para preparar **C70**, el cual tuvo un estereoisómero enriquecido en el carbono quiral de ciclopropilo y una mezcla de estereoisómeros en el carbono del dioxolano. Después se separó **C70** en DIAST-Y1 en el carbono del dioxolano, dando el intermediario **C71** y DIAST-Y2 en el carbono del dioxolano, dando el intermediario **C72**, donde estos intermediarios se enriquecieron en un estereoisómero simple. Después se utilizó **C71** para preparar el Ejemplo 15, el cual se identificó por nombre como el ácido 2-{6-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2.5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X1, sal de trifluoroacetato [de **P18** mediante **C71**]. En estas preparaciones, después que una mezcla se somete a los procedimientos de separación, el centro quiral se identifica con "abs" cerca de ese centro, con el

entendimiento de que los enantiómeros separados no pueden ser enantioméricamente puros. Normalmente, el enantiómero enriquecido en cada centro quiral es >90% del material aislado. De preferencia, el enantiómero enriquecido en cada centro es >98% de la mezcla.

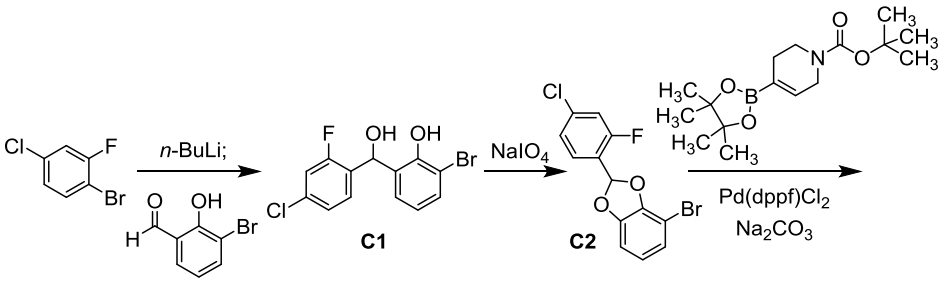
En algunos ejemplos, la rotación óptica de un enantiómero se midió utilizando un polarímetro. De acuerdo a sus datos de rotación observados (o sus datos de rotación específicos), un enantiómero con una rotación en dirección a las manecillas del reloj se designó como el (+)-enantiómero y un enantiómero con una dirección en contra de las manecillas del reloj se designó como el (-)-enantiómero. Los compuestos racémicos se indican ya sea por ausencia de extracción o la estereoquímica descrita por la presencia de (+/-) adyacente a la estructura; en este último caso, la estereoquímica representa la configuración relativa (en lugar de la absoluta) de los sustituyentes del compuesto.

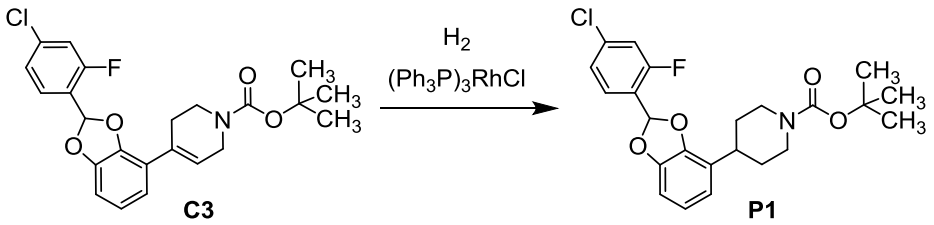
Las reacciones procedentes a través de los intermediarios detectables se siguieron generalmente por LCMS y se les dejó proceder hasta la conversión completa antes de la adición de reactivos posteriores. Para los procedimientos que hacen referencia a las síntesis en otros Ejemplos o Métodos, las condiciones de reacción (tiempo y

temperatura de reacción) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a análisis cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre los experimentos: en general, se seleccionaron los solventes y las relaciones de solvente utilizadas para los eluentes/gradientes para proporcionar el R_fs o los tiempos de retención apropiados. Todos los materiales de partida en estas preparaciones y Ejemplos son ya sea comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica o como se describe en la presente.

Preparación P1

*4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo(**P1**)*





*Paso 1. Síntesis de 2-bromo-6-[(4-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]fenol (**C1**).*

Este experimento se llevó a cabo en dos lotes a la misma escala. Se agregó lentamente *n*-butil-litio (solución 2.5 M en hexanos; 32.8 mL, 82.0 mmoles) en una solución a −70 °C de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (17.2 g, 82.1 mmoles) en dietiléter (100 mL), mientras que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo debajo de −60 °C. Después que la mezcla de reacción se hubo agitado a −70 °C durante 20 minutos, se agregó lentamente una solución de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (5.5 g, 27 mmoles) en dietiléter (100 mL), mientras que la temperatura de reacción se mantuvo debajo de −60 °C. Después de una hora de agitación adicional a −70 °C, la reacción se extinguió por la adición de una solución de cloruro de amonio acuoso (50 mL) a −70 °C y la mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL). Los dos lotes se combinaron en este punto y se extrajeron con acetato de etilo (400 mL); la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 7%) proporcionó **C1** como un sólido blanco. Rendimiento combinado: 15.7 g, 47.4 mmoles, 88%. ^{1}H NMR

(400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.44 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.15 (br dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.02 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H).

*Paso 2. Síntesis de 4-bromo-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol (**C2**).*

A una solución de **C1** (15.7 g, 47.4 mmoles) en metanol (450 mL) se agregó una solución de peryodato de sodio (25.4 g, 119 mmoles) en agua (105 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas, después de lo cual se concentró *in vacuo*. Después que el residuo se ha diluido con diclorometano (500 mL), se lavó con agua (500 mL). La solución de diclorometano entonces se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo*. La purificación mediante la cromatografía en gel de sílice (Eluente: éter de petróleo) proporcionó **C2** como un sólido blanco. Rendimiento: 10.0 g, 30.3 mmoles, 64%. Los siguientes datos de ^{1}H NMR se obtuvieron a partir de un experimento llevado a cabo de la misma manera pero a menor escala. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (br dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (dd,

J = 8.1, 8.1 Hz, 1H).

*Paso 3. Síntesis de 4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de ter-butilo (**C3**).*

Un matraz de reacción que contenía una suspensión de **C2** (8.00 g, 24.3 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de ter-butilo (9.01 g, 29.1 mmoles), carbonato de sodio (5.15 g, 48.6 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloro-paladio (II) [$Pd(dppf)Cl_2$; 888 mg, 1.21 mmoles] en 1,4-dioxano (80 mL) y agua (32 mL) se evacuaron y cargaron con nitrógeno. Este ciclo de evacuación se repitió dos veces y después la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de la eliminación del solvente *in vacuo*, el residuo se dividió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 4.3%) proporcionó el producto, el cual se combinó con material de una reacción similar llevada a cabo utilizando **C2** (2.00 g, 6.07 mmoles) para

proporcionar **C3** como una goma amarillo claro. Rendimiento combinado: 10.3 g, 23.8 mmoles, 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.53 (dd, *J* = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 6.81 – 6.76 (m, 1H), 6.34 – 6.28 (br m, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 2H), 3.61 (br dd, *J* = 6, 5 Hz, 2H), 2.59 – 2.50 (br m, 2H), 1.48 (s, 9H).

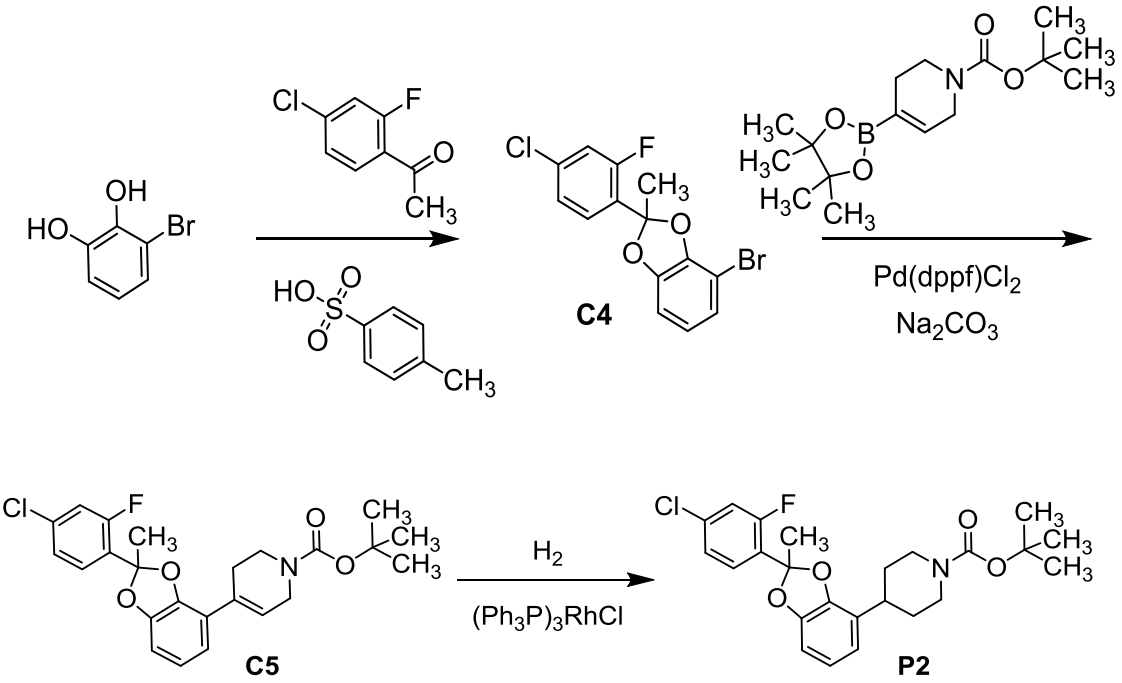
*Paso 4. Síntesis de 4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (**P1**).*

Una solución de **C3** (10.3 g, 23.8 mmoles) y cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (I) (catalizador de Wilkinson; 1.54 g, 1.66 mmoles) en metanol (100 mL) se agitó a 50 °C bajo hidrógeno (45 psi) durante 18 horas. La mezcla de reacción después se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró bajo presión reducida y se sometió a la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 9%). El material resultante se combinó con el de una reacción similar llevada a cabo utilizando **C3** (1.67 g, 3.87 mmoles) para proporcionar **P1** como una goma incolora. Rendimiento combinado: 10.3 g, 23.7 mmoles, 86%. LCMS *m/z* 456.1♦ [M+Na$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.52 (dd, *J* = 8.5, 7.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.17

(m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.78 – 6.69 (m, 2H), 4.35 – 4.10 (br m, 2H), 2.89 – 2.71 (m, 3H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Preparación P2

*4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (**P2**)*



*Paso 1. Síntesis de 4-bromo-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol (**C4**).*

A una solución de 3-bromobencen-1,2-diol (330 g, 1.75 mol) en tolueno (1.5 L) se agregó 1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanona (316 g, 1.83 moles) y ácido *p*-toluensulfónico (6.02 g, 35.0 mmoles). El aparato de

reacción se ajustó con una trampa de Dean-Stark y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 60 horas, después de lo cual la solución se concentró *in vacuo* y se purificó utilizando la cromatografía en gel de sílice (Eluente: éter de petróleo); **C4** se obtuvo como una mezcla de aceite amarillo y sólido. Rendimiento: 158 g, 460 mmoles, 26%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7.54 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 2.11 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H).

*Paso 2. Síntesis de 4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de ter-butilo (**C5**).*

Se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de ter-butilo (62 g, 200 mmoles) y carbonato de sodio (100 g, 940 mmoles) a una solución de **C4** (58.0 g, 169 mmoles) en 1,4-dioxano (600 mL). Después de la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]-dicloropaladio (II) (6.0 g, 8.2 mmoles), la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 horas. Después se agregó agua (500 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x

500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (2 x 500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo al de 0% al 9%) proporcionó **C5** como un aceite amarillo. Rendimiento: 56.0 g, 126 mmoles, 75%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.50 (dd, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 6.83 – 6.77 (m, 2H), 6.74 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 5.4, 3.6 Hz, 1H), 6.39 – 6.33 (br m, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 2H), 3.70 – 3.56 (m, 2H), 2.66 – 2.45 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H).

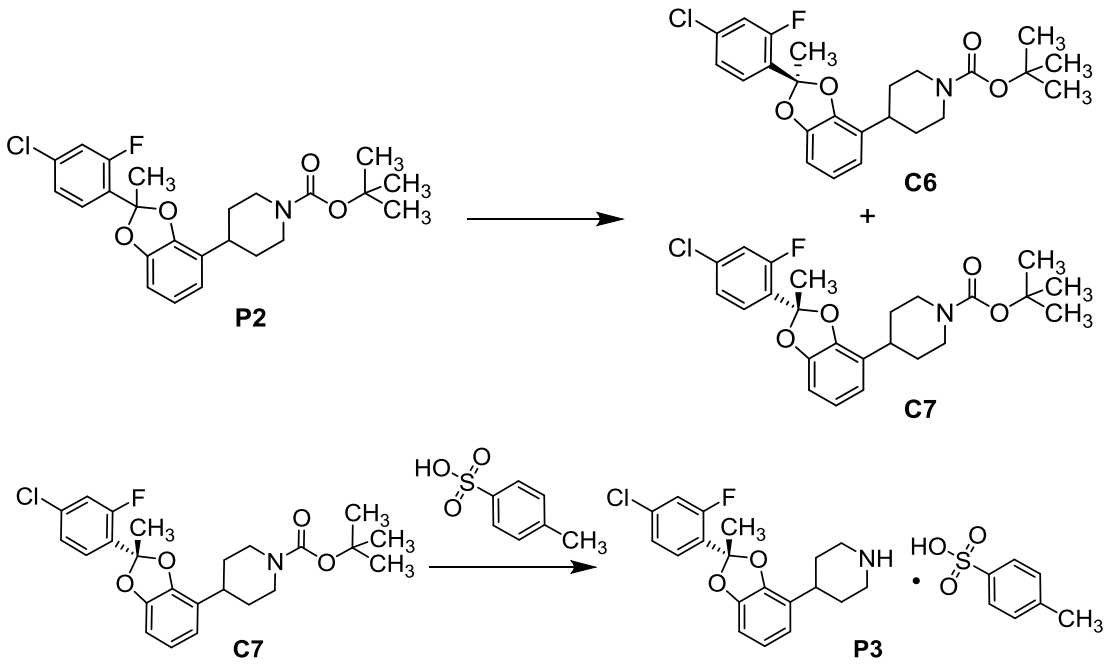
Paso 3. Síntesis de ter-*butil 4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (**P2**).*

A una solución de **C5** (56.0 g, 126 mmoles) en metanol (200 mL) se agregó cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (I) (catalizador de Wilkinson; 8.10 g, 8.75 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas bajo hidrógeno (45 psi). Después se enfrió a 25 °C y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró *in vacuo* y se purificó dos veces utilizando la cromatografía en gel de sílice (Primera

columna – Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 9%; Segunda columna– Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 2%), proporcionando **P2** como un sólido amarillo. Rendimiento: 37.0 g, 82.6 mmoles, 66%. LCMS *m/z* 392.1♦ [(M – 2-metilprop-1-eno)+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.51 (dd, *J* = 8.3, 8.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 6.77 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.37 – 4.13 (br m, 2H), 2.92 – 2.73 (m, 3H), 2.05 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.90 – 1.63 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

Preparación P3

4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidina, sal de p*-toluensulfonato (**P3**)*



*Paso 1. Aislamiento de 4-[(2*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato (**C6**) y* ter*-butil 4-[(2*S*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de* ter*-butilo (**C7**).*

La separación de **P2** (75.2 g, 168 mmoles) en sus componentes enantioméricos se llevó a cabo mediante SFC (cromatografía de fluido supercrítico) [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 5 µm; Fase móvil: dióxido de carbono / (2-propanol que contiene 1-aminopropan-2-ol al 0.2%)] 4:1. El primer compuesto de elución se designó como **C6** y el segundo enantiómero como **C7**. Las configuraciones absolutas indicadas se asignaron sobre la base de una determinación de una estructura de rayos X de un solo cristal llevada a cabo en **C8**, la cual se derivó de **C6** (ver a continuación).

C6 - Rendimiento: 38.0 g, 84.8 mmoles, 50%. Tiempo de retención 3.64 minutos [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: 2-propanol que contiene 1-aminopropan-2-ol al 0.2%; Gradiente: 5% de B durante un minuto, después B de 5% al 60% durante 8.00

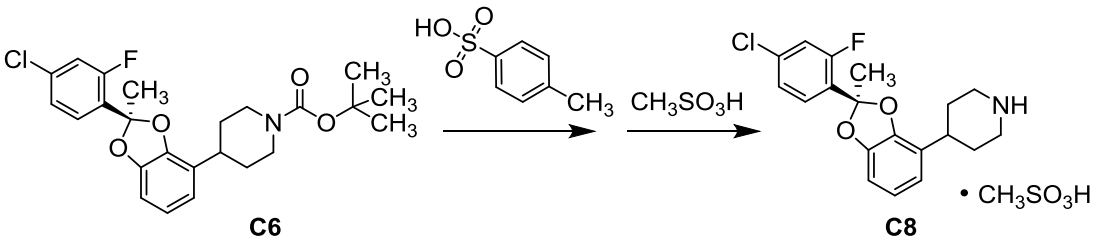
minutos; Tasa de flujo: 3.0 mL/minuto; Presión posterior: 120 bares].

C7 - Rendimiento: 36.8 g, 82.2 mmoles, 49%. Tiempo de retención 4.19 minutos (Condiciones SFC analíticas idénticas a las utilizadas para **C6**).

Paso 2. Síntesis de 4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidine, sal de p-*toluensulfonato (**P3**).*

Una solución de **C7** (1.62 g, 3.62 mmoles) en acetato de etilo (36 mL) se trató con ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (791 mg, 4.16 mmoles) y se calentó a 45 °C. Después de 23 horas, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el sólido se recolectó mediante filtración. Se enjuagó con una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:1, 2 x 15 mL) para proporcionar **P3** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.37 g, 2.63 mmoles, 73%. LCMS *m/z* 348.1♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (v br s, 1H), 8.29 (v br s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.11 – 2.93 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 – 1.82 (m, 4H).

La conversión de C6 a 4-[(2R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidina, sal de metansulfonato (C8) para la determinación de la estereoquímica absoluta



C6 **C8**

El ácido p-toluensulfónico (377 mg, 2.19 mmoles) se agregó a una solución de **C6** (490 mg, 1.09 mmoles) en acetato de etilo (5.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la dilución con acetato de etilo adicional, la mezcla de reacción se lavó secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio acuoso, agua y solución de cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo*. Rendimiento: 375 mg, 1.08 mmoles, 99%. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.59 (dd, J = 8.3. 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (br dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 2H), 2.02 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.85 – 1.73 (m, 4H).

Se preparó una solución 0.1 M de esta base libre

(4-[(2*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidina) en acetato de etilo y se sometió a un cribado de sal. Sólo se describe la formación de la sal de metansulfonato aquí. Una mezcla de ácido metansulfónico (25 µL, 39 µmoles) y la solución de sustrato (0.1 M; 0.25 mL, 25 µmoles) se agitaron durante la noche. Después se agregó metanol suficiente para disolver el sólido presente y se agregó acetato de etilo (3 mL). La solución resultante se dejó evaporar lentamente, sin agitación, para proporcionar los cristales de **C8**; uno de estos se utilizó para la determinación de la estructura de rayos X de un cristal simple descrito a continuación.

Determinación estructural de rayos X de un cristal simple de ***C8***

Análisis de rayos X de un cristal simple

La recolección de datos se realizó en un difractómetro Bruker D8 Quest a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió de escaneos omega y phi.

La estructura se resolvió por la ejecución por fases intrínseca utilizando SHELX software suite en el grupo de espacio de clase ortorrómbica $P2_12_12_1$. La estructura se refinó posteriormente por el método de

mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos los átomos que no fueron de hidrógeno y se refinaron utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópico.

La formación de la sal de metansulfonato se confirmó mediante la transferencia de protones N1_H1X_O4.

Los átomos de hidrógeno ubicados en el nitrógeno y oxígeno se encontraron a partir del mapa de diferencias de Fourier y se refinaron con distancias restringidas. Los átomos de hidrógeno restantes que permanecieron se colocaron en las posiciones calculadas y se les dejó montarse en sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotópico para todos los átomos de hidrógeno.

El análisis de la estructura absoluta utilizando métodos de probabilidad (Hooft, 2008) se realizó utilizando PLATON (Spek). Los resultados indicaron que la estructura absoluta se había asignado de forma correcta; el método calcula que la probabilidad de que la estructura sea correcta es de 100%. El parámetro de Hooft se reportó como de 0.02 con una desviación estándar de 0.0012 y el parámetro de Parson se reportó como de 0.07 con una desviación estándar de 0.009. La configuración absoluta a C7 se confirmó como (*R*).

La unidad asimétrica está comprendida de una

molécula de la base libre protonada de **C8** y una molécula de ácido metansulfónico desprotonado. El índice R final fue de 4.6%. Una diferencia final de Fourier no reveló una densidad electrónica perdida o mal colocada.

La información sobre el cristal pertinente, recolección de datos y refinamiento se resume en la Tabla A. Los parámetros de coordenadas atómicas, longitudes de unión, ángulos de unión y desplazamiento se listan en la Tablas B – D.

Software y Referencias

SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler y J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard y H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver y A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Tabla A. Datos del cristal y refinamiento de la

estructura para **C8**.

Fórmula empírica	$C_{20}H_{23}ClFNO_5S$
Peso de la fórmula	443.90
Temperatura	296(2) °K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema de cristal	Ortorrómbico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
Dimensiones de la celda unitaria	a = 6.5348(5) Å α = 90°
	b = 9.3688(7) Å β = 90°
	c = 35.214(3) Å γ = 90°
Volumen	2155.9(3) $Å^3$
Z	4
Densidad (calculada)	1.368 mg/m^3
Coeficiente de absorción	2.823 mm^{-1}
F(000)	928
Tamaño del cristal	0.480 x 0.100 x 0.040 mm^3
Margen teta para la recolección	

de datos	De 2.509 a 70.483°
Márgenes del índice	$-7<=h<=7$, $-11<=k<=8$, $-42<=l<=42$
Reflexiones recolectadas	16311
Reflexiones independientes	4035 [R_{int} = 0.0638]
Término hasta teta = 67.679°	99.0%
Corrección de la absorción	Empírica
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2
Datos / restricciones / parámetros	4035 / 2 / 271
Bondad de ajuste en F^2	0.832
Índices R finales $[I>2\sigma(I)]$	$R1$ = 0.0463, $wR2$ = 0.1227
Índices R (todos los datos)	$R1$ = 0.0507, $wR2$ = 0.1294
Parámetro de estructura absoluta	−0.003(18)
Coeficiente de extinción	0.0051(6)
Diferencia de pico y orificio más grande	0.256 y −0.305 e.Å^{-3}

Tabla B. Las coordenadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å^2 x

10^3) para **C8**. U(eq) se definen como un tercio de las trazas del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(equiv.)
S(1)	3842(2)	9910(1)	5317(1)	57(1)
Cl(1)	-1625(2)	-718(1)	6588(1)	80(1)
O(1)	6138(4)	3727(3)	6876(1)	53(1)
F(1)	639(5)	3071(4)	7503(1)	89(1)
O(2)	3445(4)	5043(3)	7117(1)	57(1)
O(4)	2909(6)	11013(4)	5082(1)	78(1)
O(3)	3708(7)	10299(4)	5708(1)	83(1)
N(1)	10461(5)	2909(4)	5493(1)	56(1)
C(9)	5652(6)	4826(4)	6629(1)	44(1)
C(1)	3361(7)	1662(4)	6697(1)	53(1)
C(6)	2957(6)	2523(4)	7012(1)	49(1)
C(10)	4075(6)	5613(4)	6776(1)	47(1)
C(14)	6628(6)	5138(4)	6294(1)	47(1)
O(5)	5833(7)	9578(4)	5179(1)	96(1)
C(15)	8265(6)	4182(4)	6130(1)	49(1)
C(5)	1105(7)	2270(5)	7190(1)	59(1)
C(16)	7309(6)	3048(5)	5874(1)	54(1)

	C(2)1971(7)	670(4)	6567(1)	55(1)
	C(4)-286(7)	1288(5)	7080(1)	64(1)
	C(7)4448(6)	3667(4)	7142(1)	52(1)
	C(13)5876(8)	6374(5)	6113(1)	60(1)
	C(11)3359(7)	6819(4)	6602(1)	57(1)
	C(8)5296(8)	3485(6)	7537(1)	64(1)
	C(19)9905(7)	4976(6)	5902(1)	67(1)
	C(17)8902(7)	2063(5)	5702(1)	59(1)
	C(12)4316(8)	7178(5)	6263(1)	65(1)
	C(3)150(7)	497(4)	6756(1)	56(1)
	C(18)11476(7)	3977(6)	5738(1)	73(1)
	C(20)2328(14)	8399(7)	5260(2)	117(3)

Tabla C. Longitudes [Å] y ángulos de unión [°] para **C8**.

S(1)-O(5)	1.423(4)	C(4)-C(3)	1.389(6)
S(1)-O(3)	1.428(3)	C(4)-H(4)	0.9300
S(1)-O(4)	1.458(3)	C(7)-C(8)	1.506(6)
S(1)-C(20)	1.738(6)	C(13)-C(12)	1.373(7)
Cl(1)-C(3)	1.729(5)	C(13)-H(13)	0.9300
O(1)-C(9)	1.385(4)	C(11)-C(12)	1.388(7)
O(1)-C(7)	1.449(4)	C(11)-H(11)	0.9300
F(1)-C(5)	1.367(4)	C(8)-H(8A)	0.9600
O(2)-C(10)	1.376(4)	C(8)-H(8B)	0.9600
O(2)-C(7)	1.449(4)	C(8)-H(8C)	0.9600
N(1)-C(18)	1.478(6)	C(19)-C(18)	1.505(7)
N(1)-C(17)	1.486(5)	C(19)-H(19A)	0.9700
N(1)-H(1X)	0.99(2)	C(19)-H(19B)	0.9700
N(1)-H(1Y)	0.97(2)	C(17)-H(17A)	0.9700
C(9)-C(10)	1.369(5)	C(17)-H(17B)	0.9700
C(9)-C(14)	1.375(5)	C(12)-H(12)	0.9300
C(1)-C(2)	1.378(6)	C(18)-H(18A)	0.9700
C(1)-C(6)	1.395(5)	C(18)-H(18B)	0.9700

C(1)-H(1)	0.9300	C(20)-H(20A)	0.9600
C(6)-C(5)	1.384(6)	C(20)-H(20B)	0.9600
C(6)-C(7)	1.519(6)	C(20)-H(20C)	0.9600
C(10)-C(11)	1.369(5)		
C(14)-C(13)	1.409(6)	O(5)-S(1)-O(3)	116.2(3)
C(14)-C(15)	1.509(5)	O(5)-S(1)-O(4)	110.1(2)
C(15)-C(16)	1.527(5)	O(3)-S(1)-O(4)	109.9(2)
C(15)-C(19)	1.531(6)	O(5)-S(1)-C(20)	107.6(4)
C(15)-H(15)	0.9800	O(3)-S(1)-C(20)	106.6(3)
C(5)-C(4)	1.351(7)	O(4)-S(1)-C(20)	105.9(4)
C(16)-C(17)	1.518(6)	C(9)-O(1)-C(7)	105.0(3)
C(16)-H(16A)	0.9700	C(10)-O(2)-C(7)	105.2(3)
C(16)-H(16B)	0.9700	C(18)-N(1)-C(17)	112.3(3)
C(2)-C(3)	1.372(6)	C(18)-N(1)-H(1X)	107(3)
C(2)-H(2)	0.9300	C(17)-N(1)-H(1X)	113(3)
C(18)-N(1)-H(1Y)	113(3)	C(1)-C(2)-H(2)	120.3
C(17)-N(1)-H(1Y)	103(3)	C(5)-C(4)-C(3)	117.5(4)
H(1X)-N(1)-H(1Y)	108(4)	C(5)-C(4)-H(4)	121.2
C(10)-C(9)-C(14)	124.1(3)	C(3)-C(4)-H(4)	121.2
C(10)-C(9)-O(1)	109.6(3)	O(1)-C(7)-O(2)	105.7(3)
C(14)-C(9)-O(1)	126.3(3)	O(1)-C(7)-C(8)	108.7(3)
C(2)-C(1)-C(6)	121.9(4)	O(2)-C(7)-C(8)	108.8(3)
C(2)-C(1)-H(1)	119.0	O(1)-C(7)-C(6)	108.7(3)
C(6)-C(1)-H(1)	119.0	O(2)-C(7)-C(6)	108.6(3)
C(5)-C(6)-C(1)	115.3(4)	C(8)-C(7)-C(6)	115.8(3)
C(5)-C(6)-C(7)	123.0(3)	C(12)-C(13)-C(14)	122.4(4)
C(1)-C(6)-C(7)	121.7(4)	C(12)-C(13)-H(13)	118.8
C(9)-C(10)-C(11)	122.1(4)	C(14)-C(13)-H(13)	118.8
C(9)-C(10)-O(2)	110.3(3)	C(10)-C(11)-C(12)	115.6(4)
C(11)-C(10)-O(2)	127.5(4)	C(10)-C(11)-H(11)	122.2
C(9)-C(14)-C(13)	113.6(4)	C(12)-C(11)-H(11)	122.2
C(9)-C(14)-C(15)	122.1(3)	C(7)-C(8)-H(8A)	109.5
C(13)-C(14)-C(15)	124.2(3)	C(7)-C(8)-H(8B)	109.5
C(14)-C(15)-C(16)	110.4(3)	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(14)-C(15)-C(19)	114.1(3)	C(7)-C(8)-H(8C)	109.5
C(16)-C(15)-C(19)	108.4(3)	H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
C(14)-C(15)-H(15)	107.9	H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
C(16)-C(15)-H(15)	107.9	C(18)-C(19)-C(15)	112.2(4)
C(19)-C(15)-H(15)	107.9	C(18)-C(19)-H(19A)	109.2
C(4)-C(5)-F(1)	117.2(4)	C(15)-C(19)-H(19A)	109.2
C(4)-C(5)-C(6)	125.0(4)	C(18)-C(19)-H(19B)	109.2
F(1)-C(5)-C(6)	117.9(4)	C(15)-C(19)-H(19B)	109.2
C(17)-C(16)-C(15)	112.2(3)	H(19A)-C(19)-H(19B)	107.9
C(17)-C(16)-H(16A)	109.2	N(1)-C(17)-C(16)	110.1(3)

C(15)-C(16)-H(16A)	109.2	N(1)-C(17)-H(17A)	109.6
C(17)-C(16)-H(16B)	109.2	C(16)-C(17)-H(17A)	109.6
C(15)-C(16)-H(16B)	109.2	N(1)-C(17)-H(17B)	109.6
H(16A)-C(16)-H(16B)	107.9	C(16)-C(17)-H(17B)	109.6
C(3)-C(2)-C(1)	119.4(4)	H(17A)-C(17)-H(17B)	108.2
C(3)-C(2)-H(2)	120.3	C(13)-C(12)-C(11)	122.1(4)
C(1)-C(2)-H(2)	120.3	C(13)-C(12)-H(12)	118.9
		C(11)-C(12)-H(12)	118.9
C(2)-C(3)-C(4)	120.8(4)	H(18A)-C(18)-H(18B)	108.2
C(2)-C(3)-Cl(1)	119.6(3)	S(1)-C(20)-H(20A)	109.5
C(4)-C(3)-Cl(1)	119.6(3)	S(1)-C(20)-H(20B)	109.5
N(1)-C(18)-C(19)	109.9(3)	H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
N(1)-C(18)-H(18A)	109.7	S(1)-C(20)-H(20C)	109.5
C(19)-C(18)-H(18A)	109.7	H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
N(1)-C(18)-H(18B)	109.7	H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(19)-C(18)-H(18B)	109.7		

átomos equivalentes.

Tabla D. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($Å^2$ x 10^3) para **C8**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico exponente toma la forma: $-2\pi^2[h^2\ a^{*2}U^{11} + ... + 2\ h\ k\ a^*\ b^*\ U^{12}\ ]$.

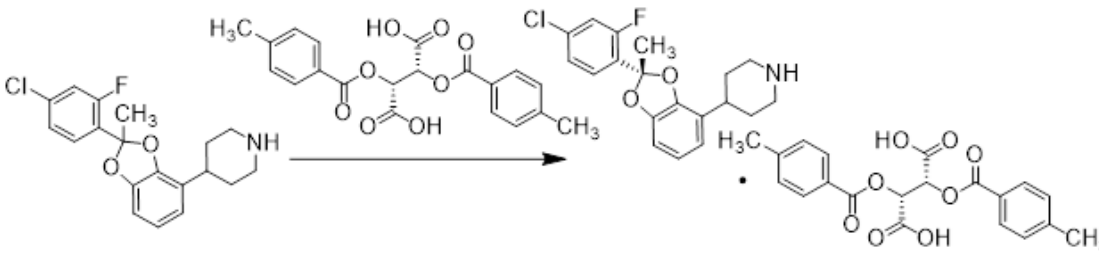
	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	73(1)	48(1)	48(1)	-2(1)	7(1)	-1(1)
Cl(1)	81(1)	78(1)	81(1)	-8(1)	1(1)	-8(1)

O(1)	54(1)	50(1)	56(1)	14(1)	10(1)	17(1)
F(1)	83(2)	103(2)	79(2)	-40(2)	38(2)	-6(2)
O(2)	66(2)	49(1)	54(1)	2(1)	11(1)	18(1)
O(4)	87(2)	84(2)	64(2)	19(2)	17(2)	21(2)
O(3)	122(3)	80(2)	47(1)	-3(1)	7(2)	-13(2)
N(1)	47(2)	73(2)	48(2)	7(2)	3(1)	11(2)
C(9)	51(2)	38(2)	44(2)	2(1)	-7(1)	2(2)
C(1)	63(2)	46(2)	50(2)	5(2)	21(2)	13(2)
C(6)	55(2)	47(2)	45(2)	5(1)	11(2)	19(2)
C(10)	55(2)	39(2)	46(2)	-5(1)	-4(2)	6(2)
C(14)	54(2)	46(2)	42(2)	0(1)	-9(2)	-5(2)
O(5)	88(2)	88(3)	113(3)	-24(2)	13(2)	21(2)
C(15)	47(2)	61(2)	40(2)	3(2)	-3(1)	-2(2)
C(5)	60(2)	62(2)	54(2)	-6(2)	19(2)	13(2)
C(16)	43(2)	53(2)	65(2)	-4(2)	8(2)	-6(2)
C(2)	72(3)	49(2)	45(2)	2(2)	16(2)	14(2)
C(4)	57(2)	68(3)	65(2)	-3(2)	23(2)	6(2)
C(7)	54(2)	50(2)	51(2)	7(2)	12(2)	16(2)
C(13)	81(3)	54(2)	46(2)	9(2)	-4(2)	4(2)
C(11)	70(3)	46(2)	54(2)	-8(2)	-14(2)	17(2)
C(8)	69(3)	71(3)	51(2)	4(2)	4(2)	15(2)
C(19)	54(2)	78(3)	70(3)	-13(2)	2(2)	-25(2)
C(17)	54(2)	57(2)	67(2)	-3(2)	8(2)	3(2)
C(12)	96(3)	43(2)	56(2)	5(2)	-14(2)	13(2)

C(3)	64(2)	52(2)	52(2)	4(2)	2(2)	14(2)
C(18)	43(2)	103(4)	73(3)	7(3)	3(2)	-18(2)
C(20)	153(7)	87(4)	110(5)	-14(4)	-6(5)	-57(5)

Preparación de P3, sal de di-p-toluoil-L-tartrato

*4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidina, sal de di-p-toluoil-L-tartrato (**P3, sal de di-p-toluoil-L-tartrato**).*



Una solución de **C13, base libre** (519 mg, 1.49 mmoles) y ácido di-*p*-toluoil-L-tartárico (278 mg, 0.719 mmoles) en acetonitrilo (7.5 mL) se agitó a 50 °C durante 1.5 horas. La mezcla se dejó enfriarse a temperatura ambiente at 0.2 °C/minuto. Después de 15 horas a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 65 °C y se cargó con acetonitrilo (15 mL). La mezcla se dejó enfriarse a temperatura ambiente a 0.2 °C/minuto. Después de 15 horas a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 54 °C.

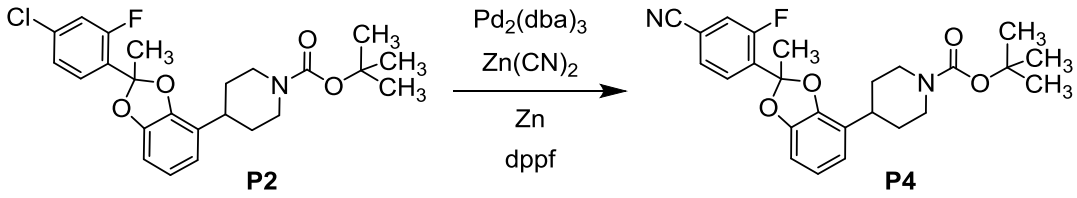
Después de 3 horas, el sólido se recolectó mediante filtración y se secó en un horno al vacío a 35 °C bajo nitrógeno, proporcionando **P3, sal de di-*p*-toluoil-L-tartrato** como un sólido blanco (217 mg, 0.296 mmoles, 20%, 82% ee).

Una solución de **P3, sal de di-*p*-toluoil-L-tartrato** (217 mg, 0.296 mmoles, 82% ee) en acetonitrilo (8.0 mL) a 50 °C se dejó enfriar a temperatura ambiente a 0.2 °C/minuto. Después de 15 horas, el sólido se recolectó mediante filtración y se secó en un horno al vacío a 35 °C bajo nitrógeno, proporcionando **P3, sal de di-p-toluoil-L-tartrato** como un sólido blanco (190 mg, 0.259 mmoles, 88%, 88% ee). LCMS *m/z* 348.1♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.9 – 8.5 (br s, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 6.69 (dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.37 – 3.28 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3.05 – 2.89 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.92 – 1.80 (m, 4H). Tiempo de retención: Pico 1 (4.97 minutos, menor) y Pico 2 (5.31 minutos, Mayor) {Columna: Chiralpak IC-U 3.0 x 50 mm, 1.6 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: isopropilamina en metanol al 0.1%; Gradiente: 10% de B durante 5.00 minutos, después 45% de B durante 0.6 minutos;

Tasa de flujo: 1.7 mL/minuto; Presión posterior: 130 bares}.

Preparación P4

*4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo(**P4**)*

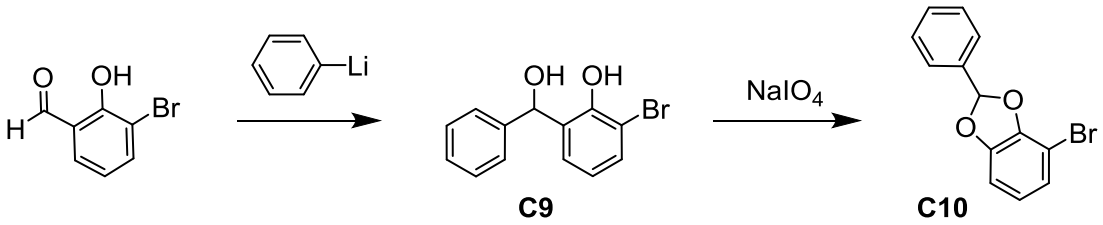


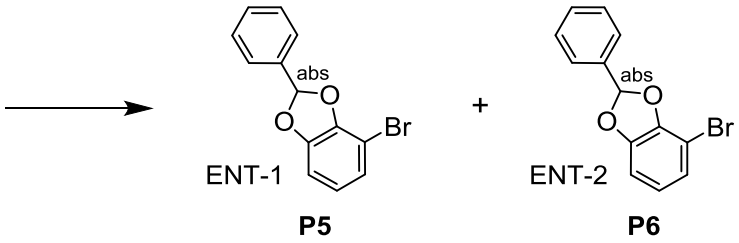
Una suspensión de **P2** (2.00 g, 4.46 mmoles), cianuro de zinc (734 mg, 6.25 moles), zinc (70.1 mg, 1.07 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno (dppf; 198 mg, 0.357 mmoles) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (164 mg, 0.179 mmoles) en *N*,*N*-dimetilacetamida (20 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas, después de lo cual se filtró. El filtrado se mezcló con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL); entonces las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (30 mL) y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL) y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 30%) proporcionó a sólido, que se trató con acetonitrilo (15 mL) y agua (15 mL) y se

sometió a liofilización. Esto proporcionó **P4** como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 1.17 g, 2.67 mmoles, 60%. LCMS *m/z* 461.3 [M+Na$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 7.71 (dd, *J* = 7.7, 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.7, 7.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.37 – 4.14 (br m, 2H), 2.91 – 2.73 (m, 3H), 2.07 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.89 – 1.62 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

Preparaciones P5 y P6

*4-bromo-2-fenil-1,3-benzodioxol, ENT-1 (**P5**)* y *4-bromo-2-fenil-1,3-benzodioxol, ENT-2 (**P6**)*





*Paso 1. Síntesis de 2-bromo-6-[hidroxi(fenil)metil]fenol (**C9**).*

Se agregó lentamente fenil-litio (solución 1.9 M en 1-butoxibutano; 78.5 mL, 149 mmoles) a una solución a −70 °C de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (10.0 g, 49.7 mmoles) en tetrahidrofurano (70 mL), en una tasa que mantuvo la temperatura de reacción debajo de −60 °C. La suspensión resultante se agitó a −70 °C durante una hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso (30 mL) a 0 °C. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 5%) proporcionó **C9** como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.11 g, 21.9 mmoles, 44%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.45 – 7.28 (m, 6H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.06 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.9, 7.8 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 2.89 (br s, 1H).

*Paso 2. Síntesis de 4-bromo-2-fenil-1,3-benzodioxol (**C10**).*

A una solución de **C9** (6.11 g, 21.9 mmoles) en metanol (370 mL) se agregó una solución de peryodato de sodio (11.7 g, 54.7 mmoles) en agua (175 mL). La mezcla de

reacción se agitó a 30 °C durante 40 horas, después de lo cual la mayoría del metanol se eliminó mediante la concentración *in vacuo*. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (5 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con solución de sulfito de sodio acuoso (100 mL) y solución de cloruro de sodio saturado acuoso (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Eluente: éter de petróleo) proporcionó **C10** como un aceite incoloro. Rendimiento: 4.50 g, 16.2 mmoles, 74%. LCMS *m/z* 278.5 (se observó el patrón del isótopo de bromo) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 7.9, 7.8 Hz, 1H).

*Paso 3. Aislamiento de 4-bromo-2-fenil-1,3-benzodioxol, ENT-1 (**P5**) y 4-bromo-2-fenil-1,3-benzodioxol, ENT-2 (**P6**).*

Los enantiómeros que comprendieron **C10** (5.00 g, 18.0 mmoles) se separaron utilizando SFC [Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD, 10 µm; Fase móvil: 3:1 dióxido de carbono / (metanol que contenía hidróxido de amonio al

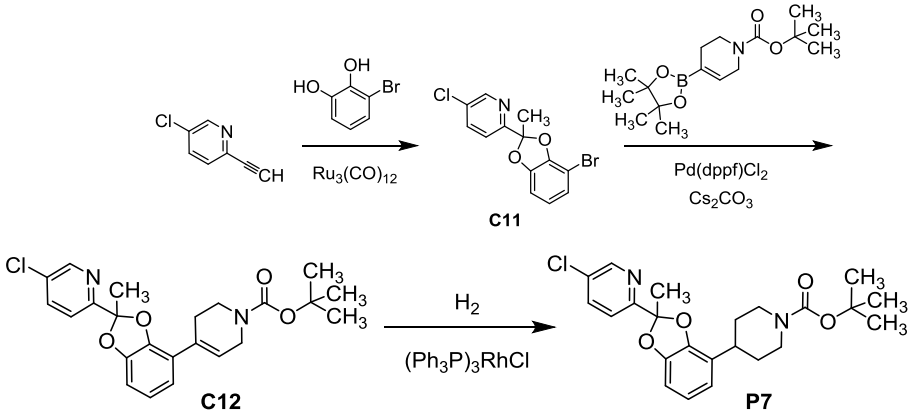
0.1%)]. El primer enantiómero de elución se designó como ENT-1 (**P5**) y el segundo enantiómero como ENT-2 (**P6**); ambos se obtuvieron como aceites amarillos.

P5 Rendimiento: 2.20 g, 7.94 mmoles, 44%. LCMS *m/z* 277.0 (se observó el patrón del isótopo de bromo) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 7.9, 7.8 Hz, 1H). Tiempo de retención 3.28 minutos (Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 4.6 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: metanol que contiene 0.05% dietilamina; Gradiente: 5% al 40% de B durante 5.5 minutos; Tasa de flujo: 2.5 mL/minuto).

P6 Rendimiento: 2.00 g, 7.22 mmoles, 40%. LCMS *m/z* 276.9 (se observó el patrón del isótopo de bromo) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H). Tiempo de retención 3.73 minutos (Condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para **P5**).

Preparación de P7

*4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo(**P7**)*



*Paso 1. Síntesis de 2-(4-bromo-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-5-cloropiridina (**C11**).*

Una mezcla de 5-cloro-2-etinilpiridina (1.80 g, 13.1 mmoles), 3-bromobencen-1,2-diol (2.47 g, 13.1 mmoles) y docecacarbonilo de trirrutenio (167 mg, 0.261 mmoles) en tolueno (25 mL) se desgasificó durante un minuto y después se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas; el filtrado se concentró *in vacuo* y se purificó utilizando la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 1%) para proporcionar **C11** como un aceite amarillo. Rendimiento: 1.73 g, 5.30 mmoles, 40%. LCMS *m/z* 325.6 (se observó el patrón del isótopo de cloro-bromo) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.63 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, componente de patrón ABX, *J* =

8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

*Paso 2. Síntesis de 4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de ter-butilo (**C12**).*

Se agregó [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) (388 mg, 0.530 mmoles) a una suspensión de **C11** (1.73 g, 5.30 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *ter*-butilo (1.64 g, 5.30 mmoles) y carbonato de cesio (5.18 g, 15.9 mmoles) en 1,4-dioxano (35 mL) y agua (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas, después de lo cual se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se concentró *in vacuo* y el residuo se sometió a la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 5%), proporcionando **C12** como una goma amarilla. Rendimiento: 1.85 g, 4.31 mmoles, 81%. LCMS *m/z* 451.0♦ [M+Na^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.62 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, componente de

patrón ABX, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 2H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 6.39 – 6.33 (br m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 2.60 – 2.51 (br m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

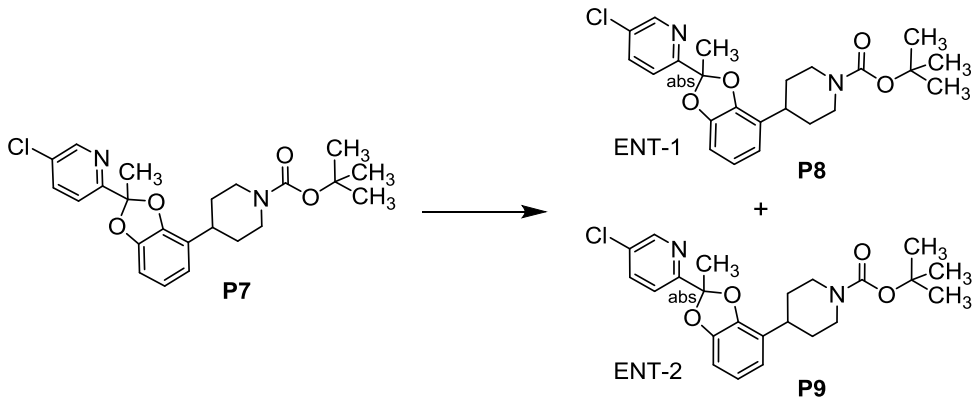
Paso 3. Síntesis de 4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de ter-*butilo (**P7**).*

Una solución de **C12** (2.61 g, 6.08 mmoles) y cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (I) (catalizador de Wilkinson; 563 mg, 0.608 mmoles) en metanol (100 mL) se desgasificó bajo vacío y después se purgó con hidrógeno; este ciclo de purga-evacuación se llevó a cabo un total de tres veces. La mezcla de reacción después se agitó a 60 °C bajo hidrógeno (50 psi) durante 16 horas, después de lo cual se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó utilizando la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 10%); el material resultante se combinó con material de una hidrogenación similar llevado a cabo en **C12** (110 mg, 0.256 mmoles) para proporcionar **P7** como una goma amarillo claro. Rendimiento combinado: 2.05 g, 4.76 mmoles, 75%. LCMS *m/z* 431.3♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ

8.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, mitad del cuartete AB, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 7.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (br d, patrón de componente de ABC, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.32 – 4.12 (br m, 2H), 2.91 – 2.73 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90 – 1.62 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

Preparaciones de P8 y P9

*4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato, ENT-1 (**P8**) y* ter*-Butil 4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo, ENT-2 (**P9**)*



La separación de **P7** (500 mg, 1.16 mmoles) en sus componentes enantioméricos se efectuó utilizando SFC {Columna: Phenomenex Lux Amilosa-1, 5 µm; Fase móvil: 9:1 dióxido de carbono/[2-propanol que contiene 0.2% (amoníaco 7 M en metanol)]}. El primer enantiómero de elución se

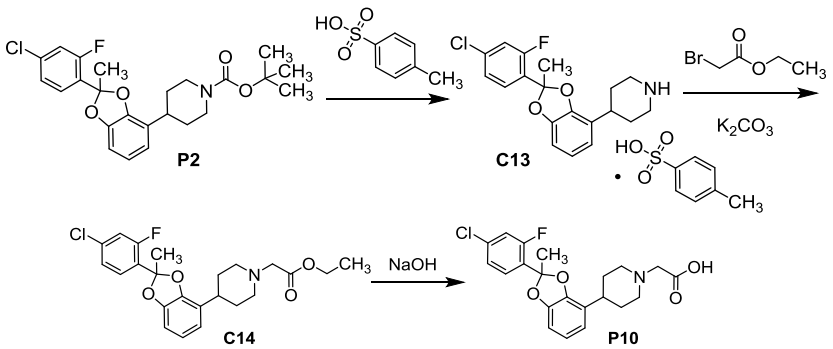
designó como ENT-1 (**P8**) y el segundo enantiómero como ENT-2 (**P9**).

P8 Rendimiento: 228 mg, 0.529 mmoles, 46%. Tiempo de retención 4.00 minutos {Columna: Phenomenex Lux Amilosa-1, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: [2-propanol que contiene 0.2% (amoníaco 7 M en metanol)]; Gradiente: 5% de B durante un minuto, después B de 5% al 60% durante 8.00 minutos; Tasa de flujo: 3.0 mL/minuto; Presión posterior: 120 bares}.

P9 Rendimiento: 229 mg, 0.531 mmoles, 46%. Tiempo de retención 4.50 minutos (Condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para **P8**).

Preparación de P10

*Ácido {4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acético (**P10**)*



Paso 1. Síntesis de 4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidina, sal de p-

*toluensulfonato(**C13**).*

Una solución de **P2** (5.0 g, 11 mmoles) y ácido *p*-toluensulfónico (4.81 g, 27.9 mmoles) en acetato de etilo (100 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas, después de lo cual se concentró *in vacuo* para proporcionar **C13** como una goma amarilla. Este material se tomó directamente en el siguiente paso. LCMS *m/z* 347.9♦ $[M+H]^+$.

*Paso 2. Síntesis de {4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acetato de etilo (**C14**).*

Se agregó carbonato de potasio (7.71 g, 55.8 mmoles) y bromoacetato de etilo (1.86 g, 11.2 mmoles) a una solución de **C13** (del paso previo; ≤11 mmoles) en acetonitrilo (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 horas. Después se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* y se purificó utilizando la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 30%) para proporcionar **C14** como una goma amarilla. Mediante el análisis de ^{1}H NMR, este material no fue totalmente puro. Rendimiento: 3.57 g, 8.23 mmoles, 75% durante 2 etapas. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*), sólo picos de **C14**: δ 7.52 (dd, *J* = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 6.77 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.72 – 6.67 (m,

2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.70 (tt, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 11.5, 11.5, 2.7 Hz, 2H), 2.04 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.02 – 1.76 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

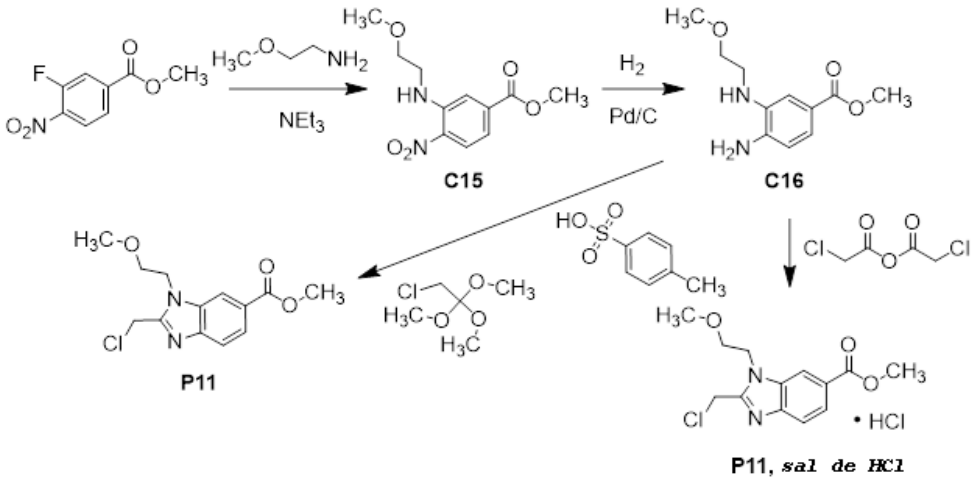
*Paso 3. Síntesis del ácido {4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acético (**P10**).*

Una solución de **C14** (3.57 g, 8.23 mmoles) y solución de hidróxido de sodio acuoso (3 M; 13.7 mL, 41.1 mmoles) en una mezcla de metanol (80 mL) y tetrahidrofurano (40 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después de la eliminación de los solventes *in vacuo*, el residuo acuoso se acidificó a pH 7 por la adición de ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1, 2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar **P10** como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.95 g, 7.27 mmoles, 88%. LCMS *m/z* 406.2♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.61 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.4, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 3.65 – 3.54 (br m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.04 – 2.88 (m,

3H), 2.23 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H).

Preparación de P11

*2-(clorometil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**P11**)*



*Paso 1. Síntesis de 3-[(2-metoxietil)amino]-4-nitrobenzoato de metilo (**C15**).*

A una solución incolora de 3-fluoro-4-nitrobenzoato (50 g, 250 mmoles) en tetrahidrofurano de metilo (400 mL) se agregó trietilamina (40.7 g, 402 mmoles,

55.8 mL) seguido por la adición de 2-metoxietanamina (30.2 g, 402 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL), por goteo, a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agitó a 55 °C durante 18 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano. El sólido amarillo resultante se disolvió en acetato de etilo (800 mL) se lavó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (250 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (3 x 250 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para producir **C15** (60.2 g, 94%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (600 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.23 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.45 (s, 3H); LCMS *m/z* 255.4 $[M+H]^{+}$.

*Paso 2. Síntesis de 4-amino-3-[(2-metoxietil)amino]benzoato de metilo (**C16**).*

A una solución de **C15** (30 g, 118 mmoles) en metanol (500 mL) se agregó Pd/C (10 g, 94 mmoles). Esta reacción se agitó a temperatura ambiente bajo 15 psi de hidrógeno durante 18 horas. La suspensión negra se filtró a

través de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con metanol (500 mL). Los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* para dar **C16** (26.5 g, cuantitativo) como un aceite marrón el cual se solidificó en reposo. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.48 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (br s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (t, 2H); LCMS *m/z* 224.7 $[M+H]^{+}$.

*Paso 3. Síntesis de 2-(clorometil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**P11**).*

A una solución de **C16** (5.00 g, 22.3 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (3.31 mL, 24.6 mmoles), seguido por el ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (84.8 mg, 0.446 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 5 horas, después de lo cual se concentró *in vacuo*; el aceite residual se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se calentó hasta que se formó una solución. Esta se agitó lentamente mientras se enfriaba a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con heptano para proporcionar **P11** como un sólido gris. Rendimiento: 5.73 g, 20.3 mmoles, 91%. ^{1}H NMR (600 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.12 (br s, 1H), 8.01 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H),

4.52 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H).

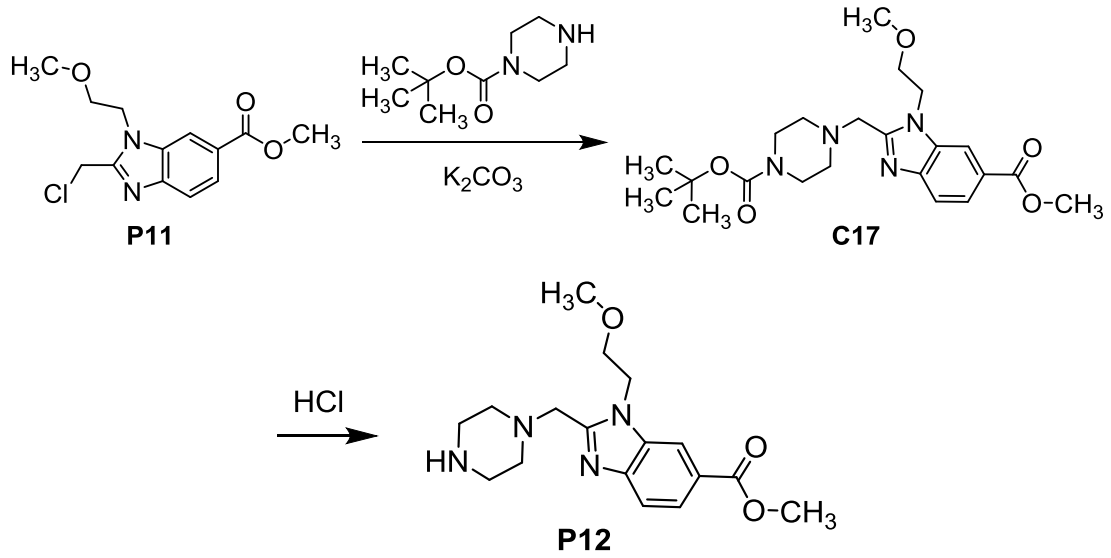
*Paso 4. Síntesis de 2-(clorometil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, sal de clorhidrato (**P11, sal de HCl**).*

Una solución de **C16** (5.0 g, 24 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) se calentó a 100 °C, se agregó una solución de anhídrido cloroacético (4.1 g, 24.5 mmoles) en 1,4-dioxano (60 mL) mediante un embudo de adición durante un período de 10 horas y la mezcla de reacción se agitó durante otras 12 horas a 100 °C. Al siguiente día, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el 1,4-dioxano se eliminó bajo presión reducida. La mezcla de reacción sin purificar se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1.1 equiv.) a la solución de acetato de etilo con agitación constante. La sal de clorhidrato de **P11** se precipitó como un sólido amarillo pálido. La suspensión se agitó durante una hora y la sal de clorhidrato de **P11** después se recolectó mediante filtración para dar un sólido amarillo (6.1 g, 86%). ^{1}H NMR (600 MHz,

CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.84 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (t, 2H), 3.31 (s, 3H). LCMS *m/z* 283.2 $[M+H]^+$.

Preparación de P12

*1-(2-metoxietil)-2-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**P12**)*



*Paso 1. Síntesis de 2-{[4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C17**).*

El compuesto **P11** (1.59 g, 5.62 mmoles) se agregó a una mezcla de piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (1.00 g, 5.37 mmoles) a 15 °C y carbonato de potasio (2.97g, 21.5 mmoles) en acetonitrilo (15 mL) y la mezcla de reacción se

agitó a 55 °C durante 12 horas. Después se combinó con una reacción similar llevada a cabo utilizando **P11** y piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (200 mg, 1.07 mmoles) y la mezcla se filtró. Después que el filtrado se concentró *in vacuo*, el residuo se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 60%) para proporcionar **C17** como un sólido amarillo pálido. Rendimiento combinado: 2.30 g, 5.32 mmoles, 83%. LCMS *m/z* 433.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.46 – 3.37 (br m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.54 – 2.44 (br m, 4H), 1.45 (s, 9H).

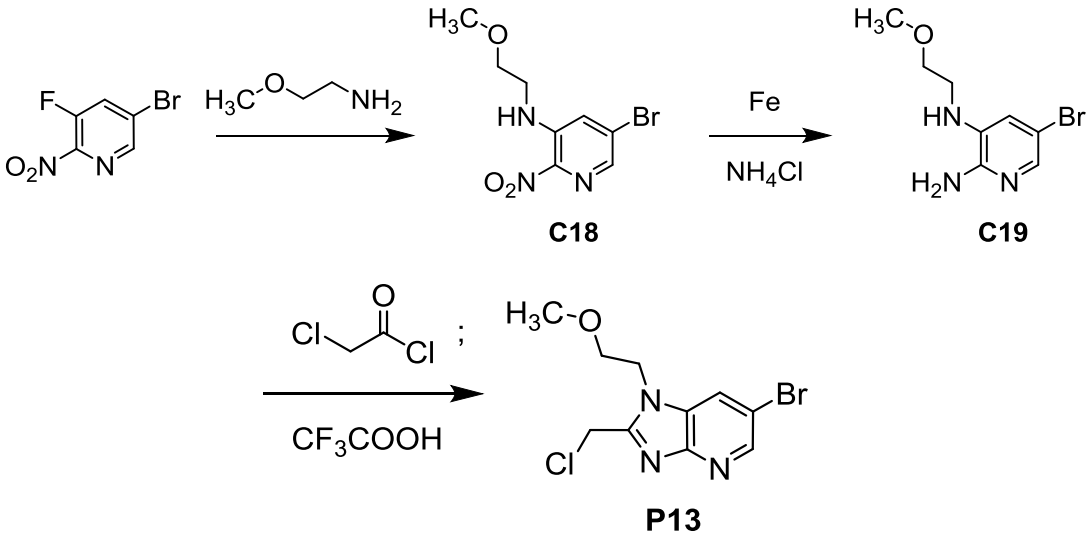
*Paso 2. Síntesis de 1-(2-metoxietil)-2-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**P12**).*

A una solución de **C17** (2.30 g, 5.32 mmoles) en diclorometano (80 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas, después de lo cual se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua (20 mL), se ajustó a un pH de 9 a 10 por la adición de

solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajeron con una mezcla de acetato de etilo y metanol (10:1, 15 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar **P12** como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 1.68 g, 5.05 mmoles, 95%. LCMS *m/z* 332.8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.13 (br s, 1H), 7.96 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.50 (br m, 4H).

Preparación de P13

*6-bromo-2-(clorometil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**P13**)*



*Paso 1. Síntesis de 5-bromo-*N*-(2-metoxietil)-2-nitropiridin-3-amina (**C18**).*

Una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina (400 mg, 1.81 mmoles) y 2-metoxietanamina (408 mg, 5.43 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas, después de lo cual se diluyó con acetato de etilo (100 mL) se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para proporcionar **C18** como un sólido amarillo. Rendimiento: 430 mg, 1.56 mmoles, 86%.

Paso 2. Síntesis de 5-bromo-N^3*-(2-metoxietil)piridin-2,3-diamina (**C19**).*

Una solución de **C18** (430 mg, 1.56 mmoles), cloruro de amonio (833 mg, 15.6 mmoles) y polvo de hierro (870 mg, 15.6 mmoles) en una mezcla de metanol (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La suspensión resultante se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para proporcionar **C19** como un sólido marrón. Rendimiento: 350 mg, 1.42 mmoles, 91%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H),

6.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.33 – 4.19 (br s, 2H), 3.65 (dd, *J* = 5.6, 4.6 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (br t, *J* = 5 Hz, 2H).

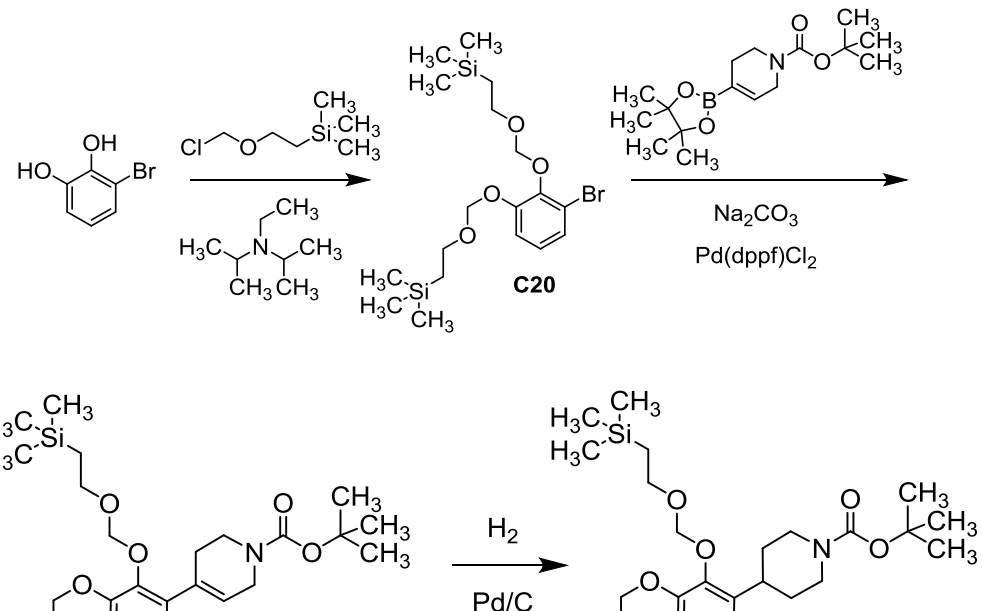
*Paso 3. Síntesis de 6-bromo-2-(clorometil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**P13**).*

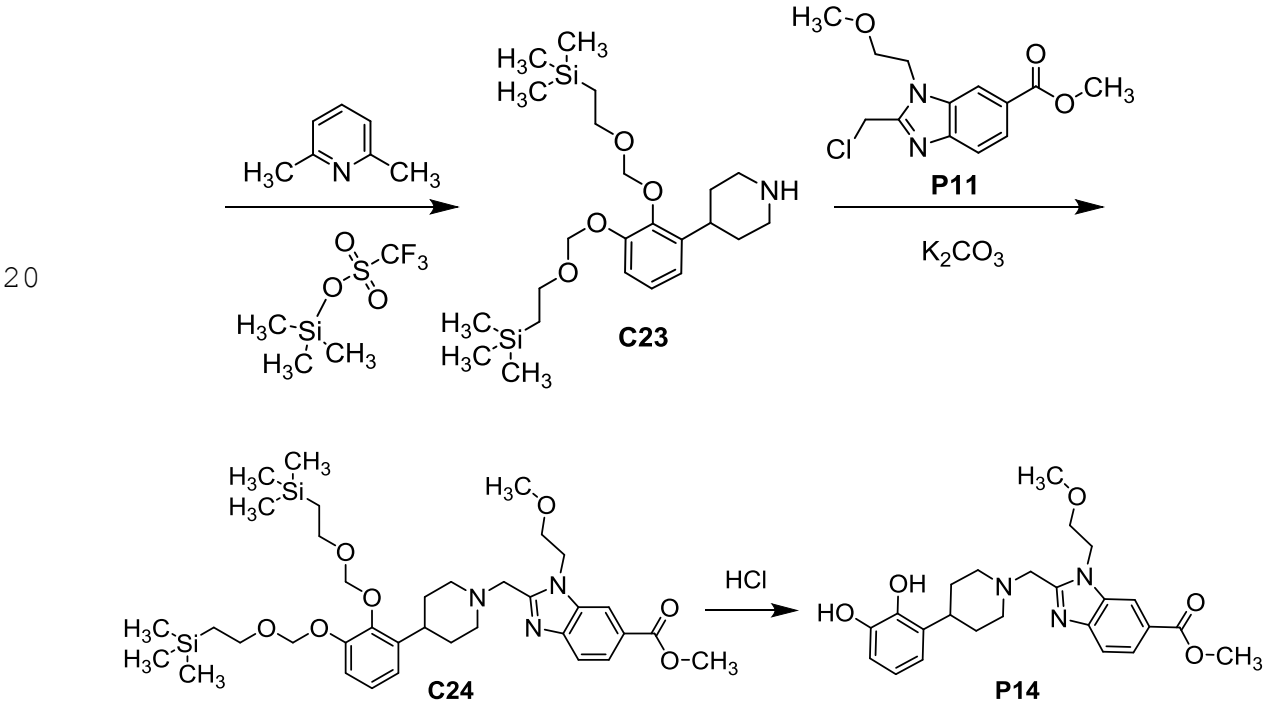
Una solución de **C19** (400 mg, 1.63 mmoles) en 1,4-dioxano (8 mL) se trató con cloruro de cloroacetilo(0.284 mL, 3.57 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis LCMS dio la conversión completa de **C19** a la amida intermediaria. Después de la eliminación de 1,4-dioxano *in vacuo*, el residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (8 mL) y se calentó a 80 °C durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se neutralizó por la adición de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en heptano de 0% al 80%) proporcionó **P13** como un sólido. Rendimiento: 176 mg, 0.578 mmoles, 35%. LCMS *m/z* 306.1 (se observó el patrón del

isótopo de cloro-bromo) $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.58 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.44 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H).

Preparación de P14

*2-{[4-(2,3-dihidroxifenil)piperidin-1-il]metil}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**P14**)*




H3C
N
CH3
O
S
CF3
O
H3C
Si
CH3
H3C
C23
NH
H3C
Si
CH3
H3C
O
N
Cl
O
CH3
P11
K2CO3
C24
HCl
OH
HO
O-CH3
P14

*Paso 1. Síntesis de [(3-bromobencen-1,2-diil)bis(oximetandiiloxietan-2,1-diil)]bis(trimetilsilano) (**C20**).*

Esta reacción se llevó a cabo en dos lotes a escala idéntica. Se agregó por goteo *N,N*-diisopropiletilamina (37.8 mL, 217 mmoles) a una solución de 3-bromobencen-1,2-diol (10.0 g, 52.9 mmoles) en tetrahidrofurano (300 mL). Después de la mezcla que se hubo agitado durante 10 minutos a 20 °C, se agregó por goteo [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano (19.2 mL, 108 mmoles) durante 5 minutos y la agitación se continuó durante 16 horas a temperatura ambiente (18 °C). De nuevo se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (27.6 mL, 158 mmoles), seguido la adición por goteo de [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano (14.0 mL, 79.1 mmoles) a temperatura ambiente (18 °C). Después de otras 2.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. En este punto, los productos sin purificar a partir de los dos lotes se combinaron y purificaron utilizando la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% a 7%), para proporcionar **C20** como un aceite incoloro. Mediante el análisis de ^{1}H NMR, este

material no fue totalmente puro. Rendimiento combinado: 22.9 g, 50.9 mmoles, 48%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*), sólo picos de **C20**: δ 7.19 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.2. 8.2 Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 4H), 4.00 – 3.92 (m, 2H), 3.80 – 3.73 (m, 2H), 1.00 – 0.91 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), 0.00 (s, 9H).

*Paso 2. Síntesis de 4-(2,3-bis{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de ter-butilo (**C21**).*

Un recipiente de reacción que contenía una suspensión de **C20** (6.11 g, 13.6 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *ter*-butilo (5.04 g, 16.3 mmoles), solución de carbonato de sodio acuoso (1 M; 40.8 mL, 40.8 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II) (497 mg, 0.679 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) se evacuaron y cargaron con nitrógeno. Este ciclo de evacuación se repitió dos veces y después la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación mediante

cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol en diclorometano de 0% al 8%) proporcionó **C21** como un aceite amarillo. Rendimiento: 5.47 g, 9.91 mmoles, 73%. ^{1}H NMR (600 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.10 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 4H), 3.59 (br s, 2H), 2.52 (br s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.01 – 0.89 (m, 4H), 0.01 (s, 9H), 0.01 (s, 9H).

Paso 3. Síntesis de 4-(2,3-bis{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)piperidin-1-carboxilato de ter-*butilo (**C22**).*

Una solución de **C21** (12.5 g, 22.6 mmoles) en metanol (300 mL) se trató con paladio en carbono al 10% (2.94 g, 2.76 mmoles) y se hidrogenó durante 16 horas a 40 psi y 25 °C. El análisis LCMS en este punto indicó la conversión al producto: LCMS *m/z* 576.0 [M+Na$^+$]. Después que se ha filtrado la reacción y la torta de filtro se ha lavado con metanol (2 x 100 mL), los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* para proporcionar **C22** como un aceite incoloro. Rendimiento: 11.2 g, 20.1 mmoles, 89%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.38

– 4.10 (br m, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.22 (tt, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 2.79 (br dd, *J* = 12.8, 12.8 Hz, 2H), 1.78 (br d, *J* = 13 Hz, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.04 – 0.91 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), 0.00 (s, 9H).

*Paso 4. Síntesis de 4-(2,3-bis{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)piperidina (**C23**).*

A una solución a temperatura ambiente (15 °C) de **C22** (7.23 g, 13.0 mmoles) en diclorometano (90 mL) se agregó 2,6-dimetilpiridina (2.39 g, 22.3 mmoles), seguido por la adición por goteo de trifluorometansulfonato de trimetilsililo (3.80 g, 17.1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas, después de lo cual se agregó 2,6-dimetilpiridina (909 mg, 8.48 mmoles) y trifluorometansulfonato de trimetilsililo (1.45 g, 6.52 mmoles) adicional. Después de agitar a temperatura ambiente (15 °C) durante otras 5 horas, el análisis LCMS de la mezcla de reacción indicó la presencia del producto: LCMS *m/z* 454.1 $[M+H]^+$. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se lavó secuencialmente con una solución de cloruro de amonio acuoso (3 x 100 mL) y solución de cloruro de sodio saturado acuoso (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión

reducida para proporcionar **C23** como un aceite marrón (6.6 g). Este material se tomó directamente para el siguiente paso.

*Paso 5. Síntesis de 2-{[4-(2,3-bis{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)piperidin-1-il]metil}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C24**).*

A una solución de **C23** (del paso previo; 6.6 g, ≤13 mmoles) en acetonitrilo (150 mL) se agregó **P11** (3.08 g, 10.9 mmoles), seguido por carbonato de potasio (10.1 g, 73.1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 16 horas. El análisis LCMS en este punto indicó la presencia del producto: LCMS *m/z* 700.2 $[M+H]^+$. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*; la purificación mediante la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 34% al 56%) proporcionó **C24** como un aceite amarillo. Rendimiento: 5.4 g, 7.7 mmoles, 59% durante 2 etapas. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.16 – 8.12 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.86 (dd, *J* = 6.7, 2.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.63 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 – 3.83 (m, 4H), 3.80 – 3.72 (m,

4H), 3.31 (s, 3H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 2.99 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 2H), 1.81 (br d, la mitad del cuarteto AB, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.04 – 0.91 (m, 4H), 0.05 (s, 9H), –0.01 (s, 9H).

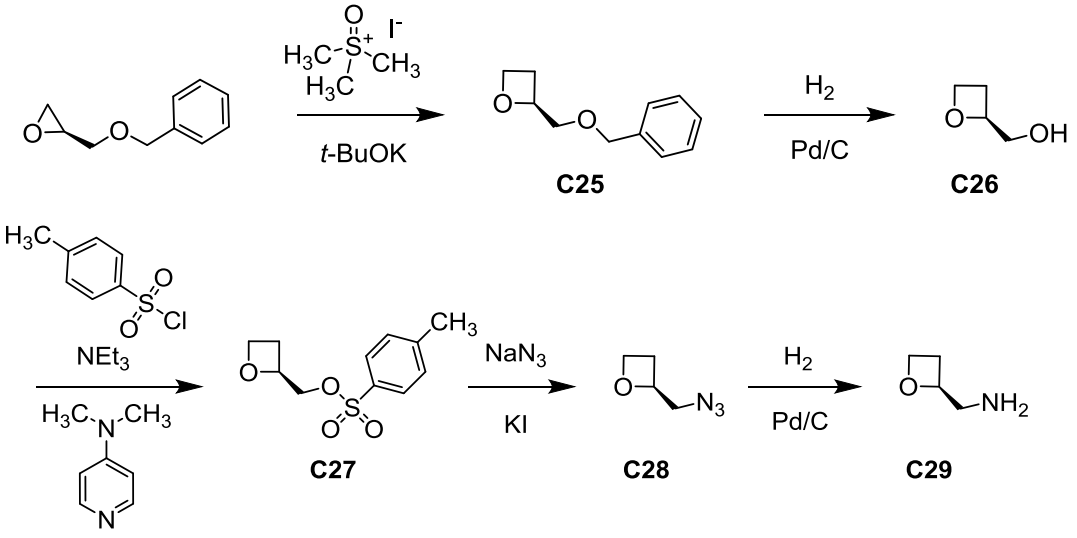
*Paso 6. Síntesis de 2-{[4-(2,3-dihidroxifenil)piperidin-1-il]metil}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**P14**).*

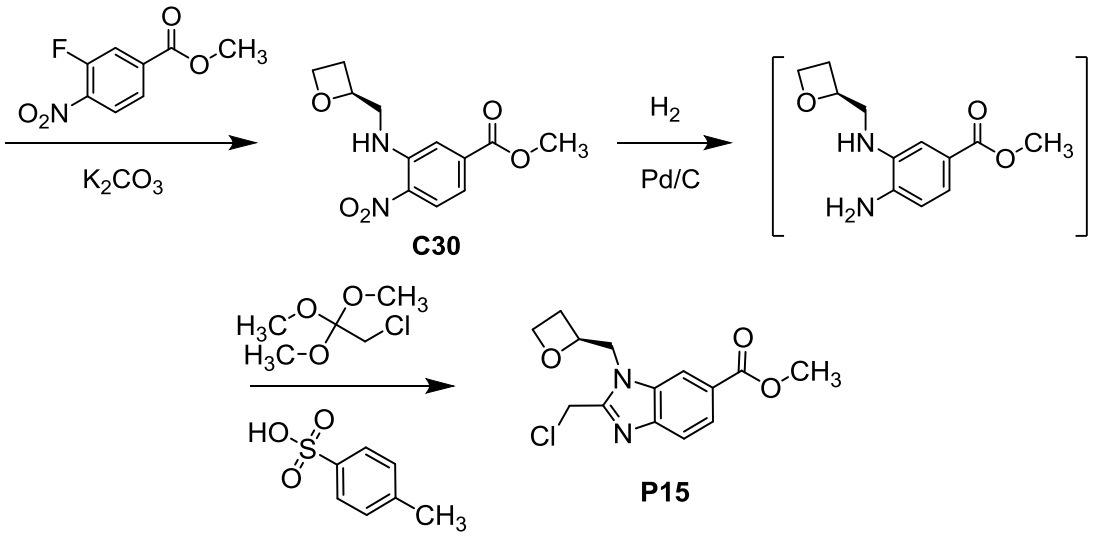
Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M; 96 mL, 384 mmoles) se agregó a una solución de **C24** a temperatura ambiente (18 °C) (6.40 g, 9.14 mmoles) en 1,4-dioxano (120 mL). Después del término de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (18 °C) durante 16 horas, se combinó con una reacción similar llevada a cabo utilizando **C24** (1.00 g, 1.43 mmoles) y se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con una mezcla de diclorometano y metanol (20:1, 150 mL) y se agitó a temperatura ambiente (18 °C) durante una hora, después de lo cual el sólido (4.85 g) se recolectó mediante filtración. Este material se trató con agua (100 mL) y la mezcla se ajustó a un pH de 7 a 8 por la adición de solución de bicarbonato de sodio acuoso, se agitó a temperatura ambiente (18 °C) durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (2 x 20 mL),

después se mezcló con metanol (100 mL) y se concentró *in vacuo*. El material resultante se trató con éter de petróleo (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente (18 °C) durante 30 minutos. Después de la filtración, la torta de filtro se mezcló con tolueno (30 mL) y se concentró *in vacuo* para proporcionar **P14** como un sólido gris. Rendimiento combinado: 2.92 g, 6.64 mmoles, 63%. LCMS *m/z* 440.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.64 – 6.51 (m, 3H), 4.63 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.97 – 2.78 (m, 3H), 2.18 (br dd, *J* = 11, 11 Hz, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H).

Preparación de P15

*2-(clorometil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**P15**)*





Esta secuencia completa se llevó a cabo a gran escala. En general, antes de las reacciones, así como después de la adición de reactivos, los reactores se evacuaron de −0.08 a −0.05 MPa y después se llenaron con nitrógeno a presión normal. Este proceso se repitió en general 3 veces y después se evaluó el contenido de oxígeno para garantizar que fuera ≤1.0%. Para los procesos de extracción y lavado de las capas orgánicas, las mezclas se agitaron generalmente durante 15 a 60 minutos y después se le dejó asentarse durante 15 a 60 minutos antes de la separación de las capas.

*Paso 1. Síntesis de (2S)-2-[(benciloxi)metil]oxetano (**C25**).*

Esta reacción se llevó a cabo en tres lotes de

aproximadamente la misma escala. Un reactor de 2000 L revestido de vidrio se cargó con 2-metilpropan-2-ol (774.7 kg). Se agregó *ter*-butóxido de potasio (157.3 kg, 1402 moles) mediante un embudo de adición de sólidos y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después se agregó yoduro de trimetilsulfoxonio (308.2 kg, 1400 moles) de la misma manera y la mezcla de reacción se calentó de 55 °C a 65 °C durante 2 a 3 horas, después de lo cual (2*S*)-2-[(benciloxi)metil]oxirano (92.1 kg, 561 moles) se agregó a una tasa de 5 a 20 kg/hora. Después que la mezcla de reacción se ha mantenido a 55 °C a 65 °C durante 25 horas, se enfrió de 25 °C a 35 °C y se filtró a través de tierra de diatomeas (18.4 kg). La torta de filtro se enjuagó con *ter*-butil metil éter (3 x 340 kg) y los filtrados combinados se transfirieron a un reactor de 5000 L, se trató con agua purificada (921 kg) y se agitó de 15 a 30 minutos a 15 °C a 30 °C. La capa orgánica se lavó dos veces utilizando una solución de cloruro de sodio (230.4 kg) en agua purificada (920.5 kg) y se concentró bajo presión reducida (≤ −0.08 MPa) a ≤45 °C. Se agregó *n*-heptano (187 kg) y la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida (≤ −0.08 MPa) a ≤45 °C; la fase orgánica se purificó utilizando la cromatografía en gel de sílice (280 kg), con cloruro de sodio (18.5 kg) en la parte superior de

la columna. El material sin purificar se cargó sobre la columna utilizando *n*-heptano (513 kg) y después se eluyó con una mezcla de *n*-heptano (688.7 kg) y acetato de etilo (64.4 kg). Los tres lotes se combinaron, proporcionando **C25** como un aceite amarillo claro 85% puro (189.7 kg, 906 mmoles, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*), sólo picos de **C25**: δ 7.40 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 4.98 (dddd, *J* = 8.1, 6.7, 4.9, 3.7 Hz, 1H), 4.72 – 4.55 (m, 4H), 3.67 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 2.72 – 2.53 (m, 2H).

*Paso 2. Síntesis de (2S)-oxetan-2-ilmetanol (**C26**).*

Se agregó paladio en carbono (30.7 kg) al 10% a través de un embudo de adición a una solución de **C25** 85% puro a 10 °C a 30 °C (del paso previo; 185.3 kg, 884.8 moles) en tetrahidrofurano (1270 kg) en un reactor con autoclave de acero inoxidable de 3000 L. El embudo de adición se enjuagó con agua purificada y tetrahidrofurano (143 kg) y el enjuague se agregó a la mezcla de reacción. Después que el contenido de reactor se purgó con nitrógeno, de modo similar se purgó con hidrógeno, incrementando la presión de 0.3 a 0.5 MPa y después vertiendo a 0.05 MPa.

Esta purga de hidrógeno se repitió 5 veces, después de lo cual la presión de hidrógeno se incrementó de 0.3 a 0.4 MPa. La mezcla de reacción después se calentó de 35 °C a 45 °C. Después de 13 horas, durante las cuales se mantuvo la presión de hidrógeno de 0.3 a 0.5 MPa, la mezcla se ventiló a 0.05 MPa y se purgó cinco veces con nitrógeno, mediante el incremento de la presión de 0.15 a 0.2 MPa y después vertiendo a 0.05 MPa. Después que la mezcla se enfrió de 10 °C a 25 °C, se filtró y el reactor se enjuagó con tetrahidrofurano (2 x 321 kg). La torta de filtro se empapó dos veces con este licor de enjuague y después se filtró; la concentración a presión reducida (≤ −0.06 MPa) se llevó a cabo a ≤40 °C, proporcionando **C26** (62.2 kg, 706 moles, 80%) en tetrahidrofurano (251 kg)

*Paso 3. Síntesis de 4-metilbenzenesulfonato de (2S)-oxetan-2-ilmetilo (**C27**).*

Se agregó 4-(dimetilamino)piridina (17.5 kg, 143 moles) a una solución de **C26** de 10 °C a 25 °C (del paso previo; 62.2 kg, 706 moles) en tetrahidrofurano (251 kg) y trietilamina (92.7 kg, 916 moles) en diclorometano (1240 kg). Después de 30 minutos, se agregó cloruro de *p*-toluensulfonilo (174.8 kg, 916.9 moles) en porciones a intervalos de 20 a 40 minutos y la mezcla de reacción se

agitó de 15 °C a 25 °C durante 16 horas y 20 minutos. Se agregó agua purificada (190 kg); después de la agitación, la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso (preparada utilizando 53.8 kg de bicarbonato de sodio y 622 kg de agua purificada) y después se lavó con una solución de cloruro de amonio acuoso (preparada utilizando 230 kg de cloruro de amonio y 624 kg de agua purificada). Después de un lavado final con agua purificada (311 kg), la capa orgánica se filtró a través de un filtro Nursche de acero inoxidable que se ha cargado previamente con gel de sílice (60.2 kg). La torta de filtro se empapó con diclorometano (311 kg) durante 20 minutos y después se filtró; los filtrados combinados se concentraron a presión reducida (≤ −0.05 MPa) y ≤40 °C hasta que permanecieron de 330 a 400 L. después se agregó tetrahidrofurano (311 kg) de 15 °C a 30 °C y la mezcla se concentró de la misma manera, a un volumen final de 330 a 400 L. La adición y concentración de tetrahidrofurano se repitió de nuevo a un volumen de 330 a 400 L, proporcionando una solución amarillo claro de **C27** (167.6 kg, 692 mmoles, 98%) en tetrahidrofurano (251.8 kg). ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*), **C27** picos solamente: δ 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.91 (ddt, *J* = 8.0, 6.7, 3.9 Hz, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 3.9

Hz, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

*Paso 4. Síntesis de (2S)-2-(azidometil)oxetano (**C28**).*

Se combinaron *N,N*-dimetilformamida (473 kg), azida de sodio (34.7 kg, 534 moles) y yoduro de potasio (5.2 kg, 31 moles) en un reactor revestido de vidrio de 3000 L de 10 °C a 25 °C. Después de la adición de **C27** (83.5 kg, 344.6 moles) en tetrahidrofurano (125.4 kg), la mezcla de reacción se calentó a 55 °C a 65 °C durante 17 horas y 40 minutos, después de lo cual se enfrió de 25 °C a 35 °C y se burbujeó nitrógeno desde la válvula inferior durante 15 minutos. Después se agregaron *ter*-butil metil éter (623 kg) y agua purificada (840 kg) y la capa acuosa resultante se extrajo dos veces con *ter*-butil metil éter (312 kg y 294 kg). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua purificada (2 x 419 kg) mientras que la temperatura se mantenía de 10 °C a 25 °C, proporcionando **C28** (31.2 kg, 276 moles, 80%) en una solución de la capa orgánica superior (1236.8 kg).

*Paso 5. Síntesis de 1-[(2S)-oxetan-2-il]metanamina (**C29**).*

Se agregó paladio en carbono (3.7 kg) al 10% a través de un embudo de adición de una solución de **C28** de 10 °C a 30 °C [del paso previo; 1264 kg (31.1 kg de **C28**, 275 moles)] en tetrahidrofurano (328 kg) en un reactor con autoclave de acero inoxidable de 3000 L. El embudo de adición se enjuagó con tetrahidrofurano (32 kg) y el enjuague se agregó a la mezcla de reacción. Después que el contenido de reactor se purgó con nitrógeno, se purgó de modo similar con hidrógeno, incrementando la presión de 0.05 a 0.15 MPa y después vertiendo de 0.03 a 0.04 MPa. Esta purga de hidrógeno se repitió 5 veces, después de lo cual la presión de hidrógeno se incrementó de 0.05 a 0.07 MPa. La temperatura de reacción se incrementó de 25 °C a 33 °C y la presión de hidrógeno se mantuvo de 0.05 a 0.15 MPa durante 22 horas, mientras se intercambiaba el hidrógeno cada 3 a 5 horas. La mezcla después se purgó cinco veces con nitrógeno, mediante el incremento de la presión de 0.15 a 0.2 MPa y después vertiendo a 0.05 MPa. Después de la filtración, se utilizó tetrahidrofurano (92 kg y 93 kg) para lavar el reactor y después empapar la torta de filtro. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida (≤ −0.07 MPa) y ≤45 °C, proporcionando **C29** (18.0 kg, 207 moles, 75%) en tetrahidrofurano (57.8 kg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), sólo picos de **C29**: δ 4.62 (ddt, J = 7.6, 6.6, 5.1

Hz, 1H), 4.49 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 5.6 Hz, 1H), 4.37 (dt, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.39 (m, 1H).

*Paso 6. Síntesis de 4-nitro-3-{[(2S)-oxetan-2-ilmetil]amino}benzoato de metilo (**C30**).*

Se agregó carbonato de potasio (58.1 kg, 420 moles) a una solución de 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (54.8 kg, 275 moles) en tetrahidrofurano (148 kg) en un reactor revestido de vidrio de 100 L y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó una solución de **C29** (29.3 kg, 336 moles) en tetrahidrofurano (212.9 kg) y la mezcla de reacción se agitó de 20 °C a 30 °C durante 12 horas, después de lo cual se agregó acetato de etilo (151 kg) y la mezcla se filtró a través de gel de sílice (29 kg). La torta de filtro se enjuagó con acetato de etilo (150 kg y 151 kg) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida (≤ −0.08 MPa) y ≤45 °C a un volumen de 222 a 281 L. Después que la mezcla se enfrió de 10 °C a 30 °C, se agregó *n*-heptano (189 kg), la agitación se llevó a cabo durante 20 minutos y la mezcla se concentró a presión reducida (≤ −0.08 MPa) y ≤45 °C a un volumen de 222 L. Se agregó de nuevo *n*-heptano (181 kg) en la mezcla a una tasa de referencia de 100 a 300 kg/hora y la agitación continuó

durante 20 minutos. La mezcla se muestreó hasta que el tetrahidrofurano residual fue ≤5% y el tetrahidrofurano acetato de etilo fue de 10% al 13%. La mezcla se calentó de 40 °C a 45 °C y se agitó durante una hora, después de lo cual se enfrió de 15 °C a 25 °C a una tasa de 5 °C a 10 °C por hora y después se agitó de 15 °C a 25 °C durante una hora. La filtración utilizó una centrífuga de acero inoxidable provista con una torta de filtro, que se enjuagó con una mezcla de acetato de etilo (5.0 kg) y *n*-heptano (34 kg) y después se agitó con tetrahidrofurano (724 kg) a 10 °C a 30 °C durante 15 minutos; la filtración proporcionó un sólido amarillo compuesto en gran medida de **C30** (57.3 kg, 210 moles, 76%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.99 (dddd, J = 7.7, 6.7, 5.3, 4.1 Hz, 1H), 4.55 (ddd, J = 8.6, 7.3, 5.8 Hz, 1H), 4.43 (dt, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 – 3.61 (m, 2H), 2.67 (dddd, J = 11.1, 8.6, 7.7, 6.2 Hz, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 1H).

*Paso 7. Síntesis de 2-(clorometil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**P15**).*

Una solución de **C30** (del paso previo; 51.8 kg, 190 moles) en tetrahidrofurano (678 kg), en un reactor con

autoclave de 3000 L, se trató con paladio en carbono (5.2 kg) al 10% de 10 °C a 30 °C. El tubo de adición se enjuagó con tetrahidrofurano (46 kg) y el enjuague se agregó a la mezcla de reacción. Después que el contenido de reactor se purgó con nitrógeno, de modo similar se purgó con hidrógeno, incrementando la presión de 0.1 a 0.2 MPa y después se vertió de 0.02 a 0.05 MPa. Esta purga de hidrógeno se repitió 5 veces, después de lo cual la presión de hidrógeno se incrementó de 0.1 a 0.25 MPa. La mezcla de reacción se agitó de 20 °C a 30 °C y cada 2 a 3 horas, la mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y después se purgó con hidrógeno cinco veces; después de cada intercambio final de hidrógeno, la presión de hidrógeno se incrementó de 0.1 a 0.25 MPa. Después de 11.25 horas de tiempo de reacción total, la mezcla de reacción se ventiló a presión normal y se purgó cinco veces con nitrógeno, mediante el incremento de la presión de 0.15 a 0.2 MPa y después vertiendo a 0.05 MPa. Después se filtró y la torta de filtro se enjuagó dos veces con tetrahidrofurano (64 kg y 63 kg); el enjuague y filtrado se concentraron bajo presión reducida (≤ −0.08 MPa) y ≤40 °C a un volumen de 128 a 160 L. Se agregó tetrahidrofurano (169 kg) y la mezcla se concentró de nuevo a un volumen de 128 a 160 L; este proceso se repitió un total de 4 veces, proporcionando una

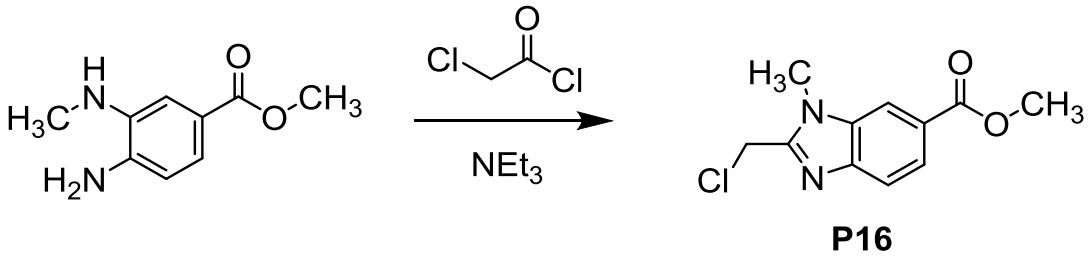
solución de 4-amino-3-{[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]amino}benzoato de metilo intermediario.

Se agregó tetrahidrofurano (150 kg) a esta solución, seguido por 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (35.1 kg, 227 moles) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (1.8 kg, 9.5 moles). Después que la reacción se hubo agitado durante 25 minutos, se calentó a 40 °C a 45 °C durante 5 horas, después de lo cual se concentró bajo presión reducida a un volumen de 135 a 181 L. Se agregó 2-propanol (142 kg) y la mezcla se concentró de nuevo a un volumen de 135 a 181 L, después de lo cual se agregaron 2-propanol (36.5 kg) y agua purificada (90 kg) y la agitación continuó hasta que se obtuvo una solución. Esta se filtró con un filtro líquido en línea y después se trató con agua purificada (447 kg) a una tasa de referencia de 150 a 400 kg/hora a 20 °C a 40 °C. Después que la mezcla se enfrió de 20 °C a 30 °C, se agitó durante 2 horas y el sólido se recolectó mediante filtración con una centrífuga. La torta de filtro se enjuagó con una solución de 2-propanol (20.5 kg) y agua purificada (154 kg); después del secado, **P15** se obtuvo como un sólido blanco (32.1 kg, 109 moles, 57%). ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.14 – 8.11 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.66 – 4.58 (m, 2H),

4.53 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 15.7, 2.7 Hz, 1H), 4.34 (dt, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 1H).

Preparación de P16

*2-(clorometil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**P16**)*



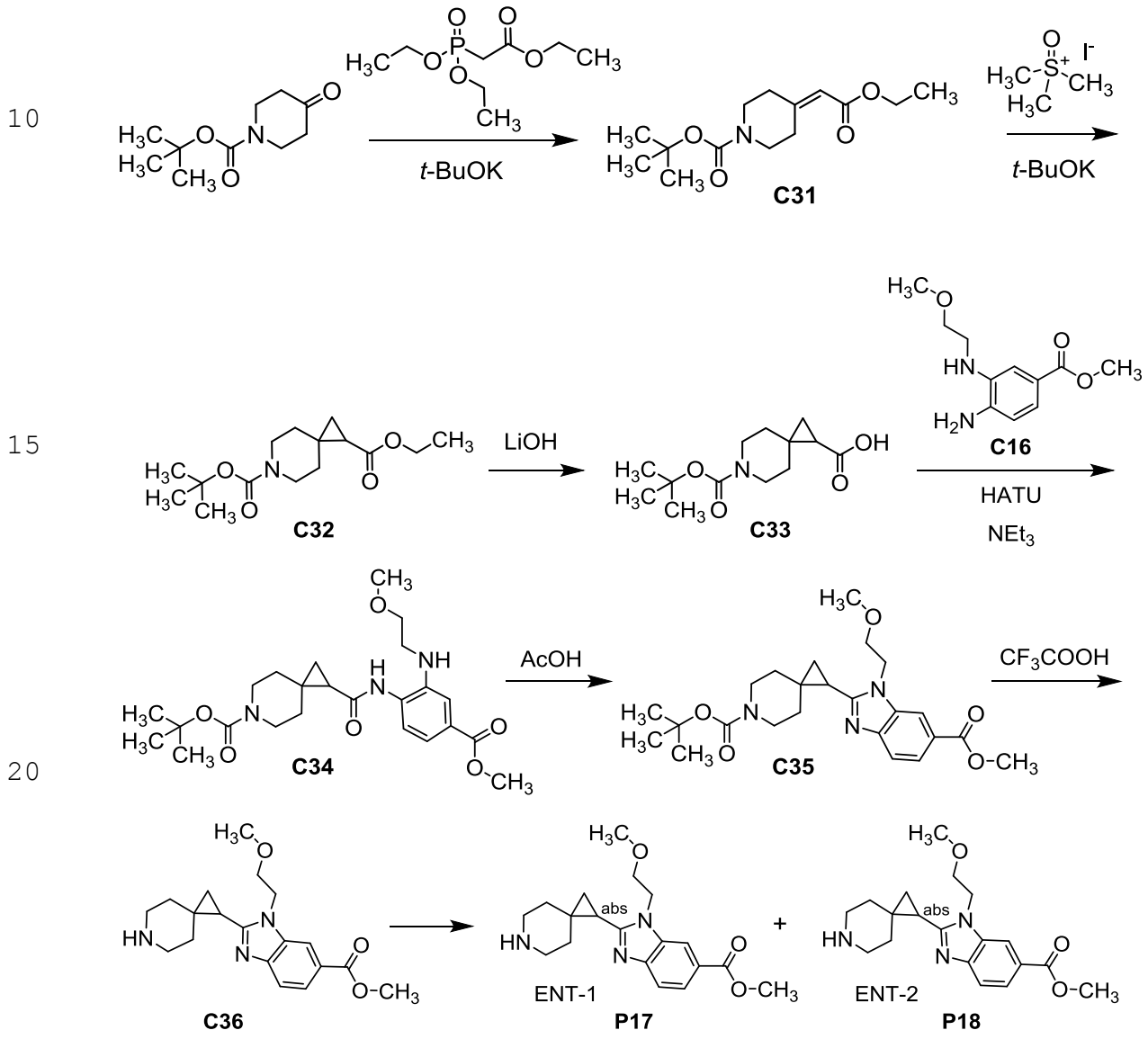
P16

Se disolvió 4-amino-3-(metilamino)benzoato de metilo (206 mg, 1.14 mmoles) en 1,4-dioxano (11.5 mL) y se trató con cloruro de cloroacetilo (109 µL, 1.37 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron trietilamina (0.8 mL, 7 mmoles) y heptano (10 mL) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el material sin purificar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluente: acetato de etilo en heptano al 40%) para proporcionar 120 mg de **P16** (44%). ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); LCMS *m/z* 239.1

$[M+H]^+$.

Preparaciones P17 y P18

*2-(6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, ENT-1 (**P17**) y 2-(6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, ENT-2 (**P18**)*



Paso 1. Síntesis de 4-(2-etoxi-2-oxoetilidene)piperidin-1-carboxilato de ter*-butilo (**C31**).*

Una solución de *ter*-butóxido de potasio (65.9 g, 587 mmoles) en tetrahidrofurano (500 mL) se agregó una solución de dietoxifosforil)acetato de etilo (132 g, 589 mmoles) a 0 °C (en tetrahidrofurano (500 mL)) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante una hora, después de lo cual se enfrió a −50 °C. Se agregó por goteo una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (90.0 g, 452 mmoles) en tetrahidrofurano (1.5 L) a −50 °C y la mezcla de reacción e dejó posteriormente que se calentara a 20 °C y después se agitó durante 16 horas a 20 °C. Después de la adición de agua (1 L), la mezcla se concentró *in vacuo* para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material resultante se lavó varias veces con éter de petróleo (200 mL) para proporcionar **C31** como un sólido blanco. Rendimiento: 95.0 g, 353 mmoles, 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.71 (s, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 4H), 2.94 (br t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.28 (br t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H),

1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

*Paso 2. Síntesis de 1-etil 6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxilato de 6-*ter*-butilo (**C32**).*

A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (140 g, 636 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (800 mL) se agregó *ter*-butóxido de potasio (71.2 g, 634 mmoles) en una porción a 20 °C. Después que la reacción se hubo agitado a 20 °C durante 1.5 horas, se agregó por goteo una solución de **C31** (95.0 g, 353 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (800 mL) y la agitación continuó a 20 °C durante 16 horas. Después se agregó una solución de cloruro de sodio saturado acuoso (2.0 L); la mezcla resultante se neutralzó por la adición de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3.0 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (2 x 1.0 L) y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (2.0 L), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluente: 10:1 éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionó **C32** como un aceite amarillo. El análisis de ^{1}H NMR indicó que estuvo presente material alifático extraño. Rendimiento: 80 g, 280 mmoles, 79%. ^{1}H NM (400 MHz, cloroformo-*d*), **C32** picos solamente: δ 4.19 – 4.09 (m, 2H),

3.55 – 3.39 (m, 3H), 3.27 (ddd, *J* = 13.0, 7.0, 4.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.56 (dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1.47 (s, 9H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (dd, *J* = 5.0, 5.0 Hz, 1H), 0.93 (dd, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 1H).

*Paso 3. Síntesis del ácido 6-(ter-butoxicarbonil)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxílico (**C33**).*

A una mezcla de **C32** (80 g, 280 mmoles) en tetrahidrofurano (500 mL) y agua (500 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado (37.4 g, 891 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, después de lo cual se diluyó con agua (600 mL) se lavó con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas se desecharon y el la capa acuosa se acidificó a un pH de 3 a 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 600 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La trituración del residuo con éter de petróleo (300 mL) proporcionó **C33** como un sólido blanco. Rendimiento: 42.0 g, 164 mmoles, 59%. LCMS *m/z* 278.2 [M+Na^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 – 12.03 (br s, 1H), 3.43 – 3.25 (m, 3H, asumido;

parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 1.52 (dd, *J* = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.39 – 1.28 (m, 2H), 0.96 – 0.88 (m, 2H).

Paso 4. Síntesis de 1-({4-(metoxicarbonil)-2-[(2-metoxietil)amino]fenil}carbamoil)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxilato de ter*-butilo (**C34**).*

Una solución de **C33** (570 mg, 2.23 mmoles), **C16** (500 mg, 2.23 mmoles) y *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*- hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU; 1.27 g, 3.34 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 30 °C durante 30 minutos, después de lo cual se agregó trietilamina (902 mg, 8.91 mmoles) y la agitación continuó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción después se vertió en agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (3 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Eluente: 1:1 éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionó **C34** como un aceite marrón, el cual se tomó directamente en el siguiente paso.

*Paso 5. Síntesis de 2-[6-(*ter*-butoxicarbonil)-6-azaspiro[2.5]oct-1-il]-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C35**).*

Una solución de **C34** (del paso previo, ≤2.23 mmoles) en ácido acético (15 mL) se agitó a 50 °C durante 16 horas, después de lo cual se concentró *in vacuo* para proporcionar **C35** como un aceite marrón. Este material se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS *m/z* 444.1 $[M+H]^+$.

*Paso 6. Síntesis de 2-(6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C36**).*

Se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) a una solución de **C35** (del paso previo; ≤2.23 mmoles) en diclorometano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de la eliminación de los solventes *in vacuo*, el residuo se basificó mediante la adición de una solución de carbonato de potasio acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1, 3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron *in vacuo* y sometieron a una cromatografía en gel de sílice (Eluente: 10:1:0.1

diclorometano / metanol / hidróxido de amonio concentrado) para proporcionar **C36** como un sólido amarillo. Rendimiento: 640 mg, 1.86 mmoles, 83% durante tres pasos. LCMS *m/z* 344.1 $[M+H]^+$.

*Paso 7. Aislamiento de 2-(6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, ENT-1 (**P17**) y 2-(6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, ENT-2 (**P18**).*

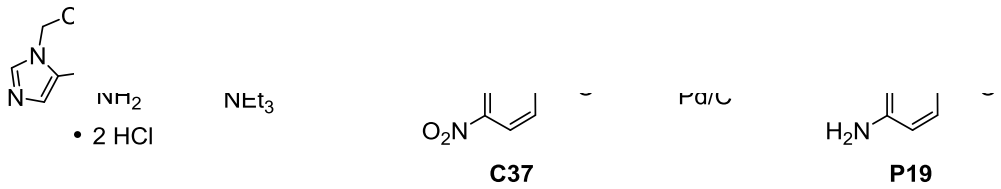
La separación de **C36** (630 mg, 1.83 mmoles) en sus componentes enantioméricos se llevó a cabo utilizando SFC [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Fase móvil: 55:45 dióxido de carbono / (etanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. El primer pico de elución se designó como ENT-1 (**P17**) y el segundo enantiómero como ENT-2 (**P18**); ambos se aislaron como sólidos amarillo pálido.

P17 Rendimiento: 300 mg, 0.874 mmoles, 48%. LCMS *m/z* 344.1 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 5.10 minutos (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4.6 x 150 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: etanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: 5% al 40% de B durante 5.5 minutos, después se mantuvo a 40% de B durante 3.0 minutos; Tasa de flujo: 2.5 mL/minuto).

P18 Rendimiento: 240 mg, 0.699 mmoles, 38%. LCMS *m/z* 344.1 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 7.35 minutos (Condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para **P17**).

Preparación de P19

*4-amino-3-{[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]amino}benzoato de metilo(**P19**)*



*Paso 1. Síntesis de 3-{[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]amino}-4-nitrobenzoato de metilo (**C37**).*

Se agregó trietilamina (3.65 mL, 26.2 mmoles) a una solución de 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (1.00 g, 5.02 mmoles) y 1-(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metanamina, sal de diclorhidrato (1.00 g, 5.05 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (12 mL) y metanol (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 horas, después de lo

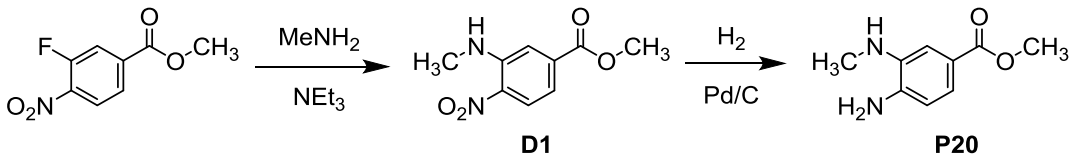
cual se concentró *in vacuo* y se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% al 2% metanol en diclorometano) para proporcionar **C37** como un sólido naranja. Rendimiento: 1.27 g, 4.17 mmoles, 83%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.99 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

*Paso 2. Síntesis de 4-amino-3-{[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}benzoato de metilo (**P19**).*

Una mezcla de paladio en carbono húmedo (144 mg) y **C37** (412 mg, 1.35 mmoles) en metanol (13 mL) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción después se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar **P19** como un sólido gris. Rendimiento: 340 mg, 1.24 mmoles, 92%. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.66 (br s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 6.97 (br s, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Preparación de P20

*4-amino-3-(metilamino)benzoato de metilo (**P20**)*



*Paso 1. Síntesis de 3-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo (**D1**).*

A una solución de 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (5.10 g, 25.6 mmoles) en tetrahidrofurano (60 mL) se agregó por goteo metilamina (38.4 mL, 76.8 mmoles, 2 M en tetrahidrofurano) durante 10 minutos. La solución Amarillo pálido se volvió naranja oscuro inmediatamente después de la adición y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se diluyó con dietiléter (100 mL) y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y solución de cloruro de sodio saturado acuoso (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida para producir 5.26 g de 3-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo (98%) como un sólido naranja oscuro. LCMS *m/z* 211.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H, asumido;

parcialmente oscurecido solventes pico), 3.95 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H).

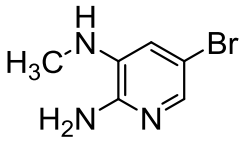
*Paso 2. Síntesis de 4-amino-3-(metilamino)benzoato de metilo (**P20**).*

Una solución de **D1** (5.26 g, 25.0 mmoles) en etanol (150 mL) se agregó a un frasco Parr® de 500 mL cargado previamente con paladio en carbono al 10% (agua al 50%; 1 g). La mezcla se agitó bajo 50 psi de atmósfera de hidrógeno durante una hora a temperatura ambiente, después de lo cual se filtró y la torta de filtro se enjuagó con etanol (100 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir 4.38 g de **P20** (97%) como un sólido blanquecino. LCMS *m/z* 181.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.46 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.21 (br s, 1H), 2.91 (s, 3H).

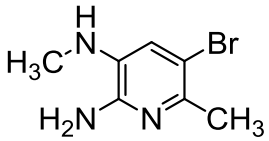
Preparaciones de P21 y P22

*5-bromo-N^3-metilpiridin-2,3-diamina (**P21**)* y

*5-bromo-N^3,6-dimetilpiridin-2,3-diamina (**P22**)*



P21



P22

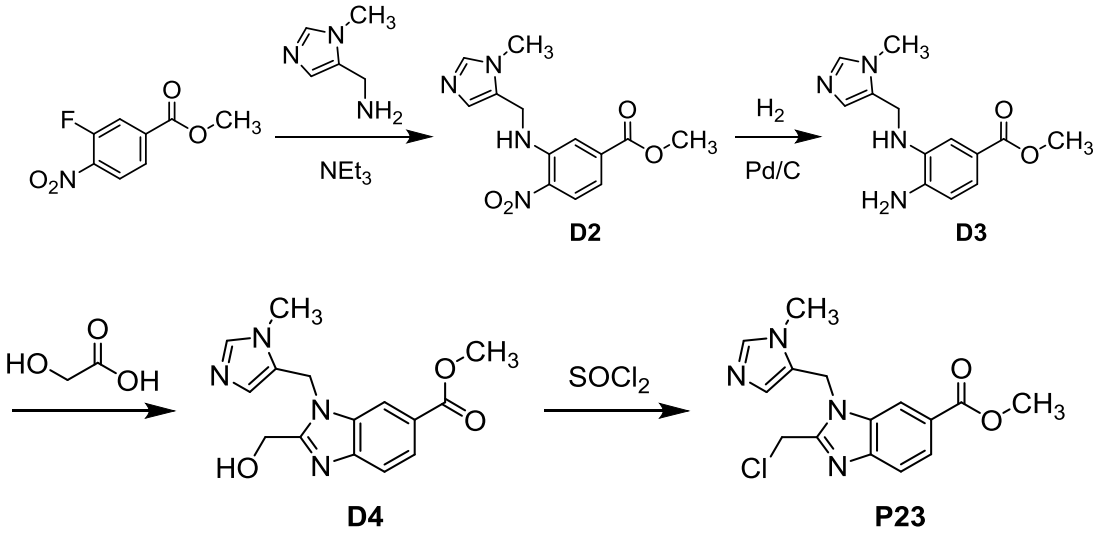
El intermediario **P21** se sintetizó de acuerdo al

procedimiento en la literatura (Choi, J. Y. et al. *J. Med. Chem*. **2012,** *55*, 852-870). El intermediario **P22** se sintetizó utilizando el mismo método.

Preparación de P23

*2-(clorometil)-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo*

*(**P23**)*



*Paso 1. Síntesis de 3-{[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]amino}-4-nitrobenzoato de metilo (**D2**).*

A una solución incolora de 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (1.0 g, 5.0 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agregó lentamente 1-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanamina (670 mg, 6.0 mmoles) y trietilamina (762 mg, 7.53 mmoles). La mezcla de reacción

se agitó a 60 °C durante 16 horas, después de lo cual se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El material sin purificar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluente: 20% metanol en diclorometano). El sólido amarillo obtenido se trituró con éter de petróleo / acetato de etilo 30:1 para suministrar **D2** (1.2 g, 82%) como un sólido amarillo. LCMS *m/z* 290.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

*Paso 2. Síntesis de 4-amino-3-{[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}benzoato de metilo (**D3**).*

A una suspensión de **D2** (5.46 g, 18.8 mmoles) en metanol (160 mL) se agregó paladio en carbono al 10% húmedo (1 g). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se enjuagó con metanol (200 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para suministrar **D3** (4.8 g, 98%) como un sólido marrón. LCMS *m/z* 260.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 1H), 7.18

(br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.84 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

*Paso 3. Síntesis de 2-(hidroximetil)-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**D4**).*

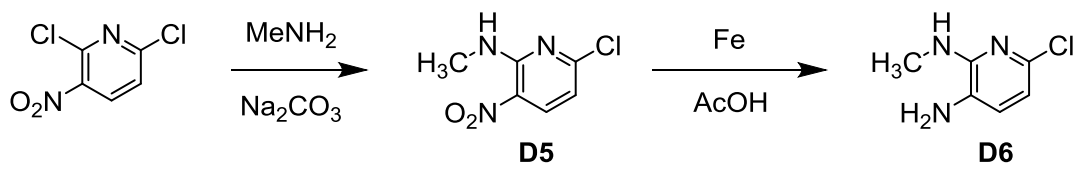
Una mezcla de **D3** (780 mg, 3.00 mmoles) y ácido 2-hidroxiacético (342 mg, 4.49 mmoles) en 1,3,5-trimetilbenceno (8 mL) se agitó a 140 °C durante 14 horas y a 25 °C durante 48 horas. La solución amarillo claro se decantó dar un residuo marrón que se disolvió en metanol (50 mL) y se concentró bajo presión reducida. El material sin purificar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluente: 20% metanol en diclorometano) para proporcionar **D4** (318 mg, 35%) como una espuma amarilla. LCMS *m/z* 300.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 – 8.11 (m, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

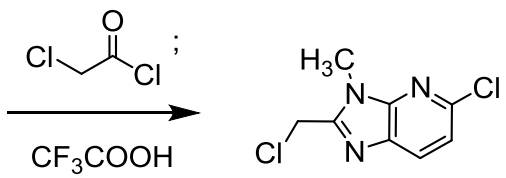
*Paso 4. Síntesis de 2-(clorometil)-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**P23**).*

A una suspensión de **D4** (500 mg, 1.66 mmoles) en diclorometano (10 mL) y *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL) se agregó por goteo cloruro de tionilo (990 mg, 0.60 mL, 8.32 mmoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después se concentró bajo presión reducida. El residuo marrón resultante se trituró con diclorometano (10 mL). Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se enjuagaron con diclorometano (5 mL) para proporcionar **P23** (431 mg, 73%) como un sólido blanquecino. LCMS *m/z* 318.9♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

Preparación de P24

*5-cloro-2-(clorometil)-3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**P24**)*





P24

*Paso 1. Síntesis de 6-cloro-*N*-metil-3-nitropiridin-2-amina (**D5**).*

A una suspensión de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (200 g, 1.04 moles) y Na_2CO_3 (132 g, 1.24 moles) en etanol (1 L) se agregó por goteo una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2.0 M; 622 mL, 1.24 moles), en 0 °C mediante una jeringa. Después del término de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El material sin purificar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 5%) para proporcionar **D5** (158 g, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

Paso 2. Síntesis de 6-cloro-N^2*-metilpiridin-2,3-diamina (**D6**).*

A una mezcla de **D5** (15.8 g, 84.2 mmoles) en ácido acético (100 mL) se agregó polvo de hierro (15.4 g, 276

mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 100). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y el material sin purificar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluente: acetato de etilo / éter de petróleo 1:1) para proporcionar **D6** (8.40 g, 63% de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H).

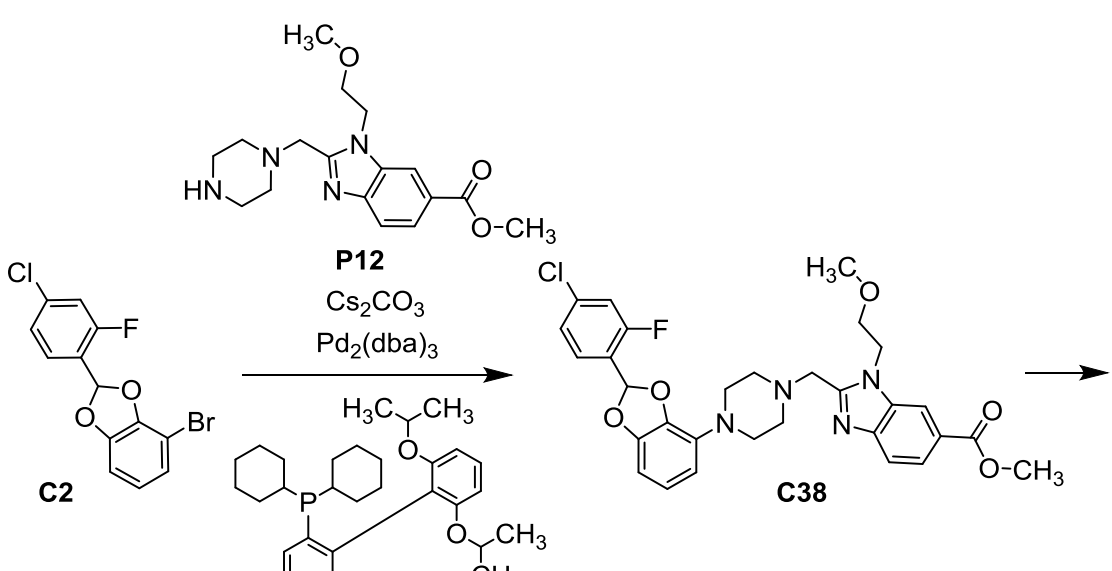
*Paso 3. Síntesis de 5-cloro-2-(clorometil)-3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**P24**).*

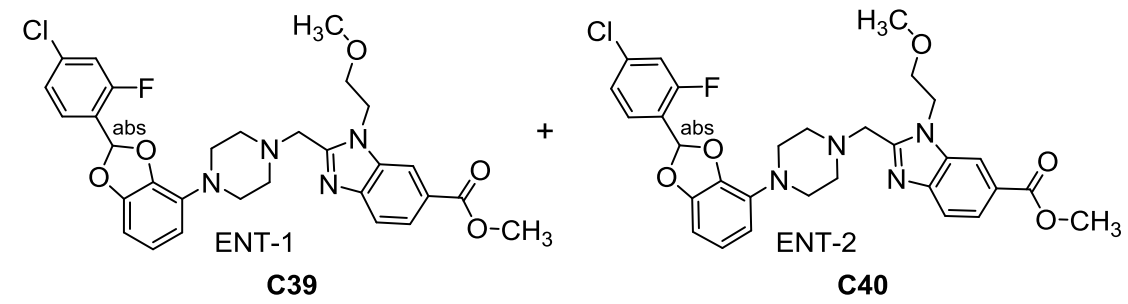
A una solución de **D6** (50.0 g, 317 mmoles) en 1,4-dioxano (1.2 L) se agregó cloruro de cloroacetilo (55.5 mL, 698 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 50 minutos. Después se concentró bajo presión reducida para dar un sólido marrón, el cual se tomó en ácido trifluoroacético (1.2 L) y se agitó a 80 °C durante 60 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón que se diluyó con acetato de etilo (1 L) y se neutralizó por la adición de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Cuando la evolución de dióxido de carbono se redujo, las capas se separaron y

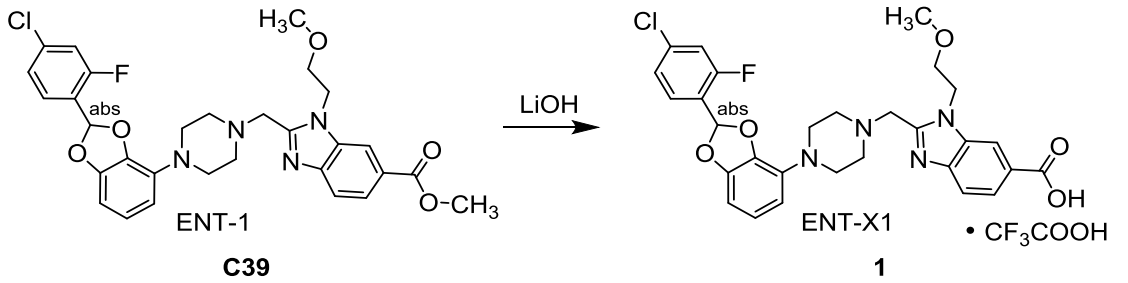
la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El material sin purificar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 10% al 25%) para proporcionar **P24** (61.0 g, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS *m/z* 215.7 (se observó el patrón de isótopo de dicloro) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

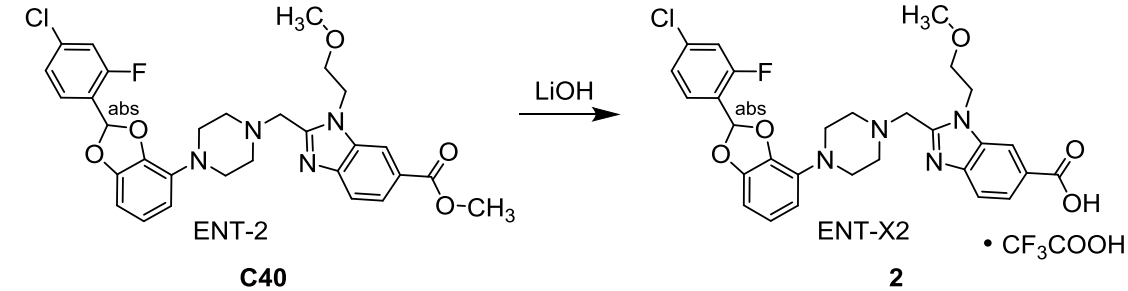
Ejemplos 1 y 2

*Ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-6-carboxílico, ENT-X1, sal de trifluoroacetato (**1**) [de **C39**]; y ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-6-carboxílico, ENT-X2, sal de trifluoroacetato (**2**) [de **C40**]*









*Paso 1. Síntesis de 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C38**).*

Este experimento se llevó a cabo en dos lotes a

escala idéntica. Un recipiente de reacción que contenía una mezcla de **C2** (500 mg, 1.52 mmoles), **P12** (530 mg, 1.59 mmoles), [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano (Rufos; 142 mg, 0.304 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (139 mg, 0.152 mmoles) y carbonato de cesio (1.48 g, 4.54 mmoles) en tolueno (15 mL) se evacuó y cargó con nitrógeno. Este ciclo de evacuación se repitió dos veces, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, se combinó con el segundo lote y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 60%) seguido por cromatografía preparativa en capa fina (Eluente: éter de petróleo / acetato de etilo 1:1) para proporcionar **C38** como un sólido amarillo pálido. Rendimiento combinado: 600 mg, 1.03 mmoles, 34%. LCMS *m/z* 581.0♦ $[M+H]^+$.

*Paso 2. Aislamiento de 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, ENT-1 (**C39**) y 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, ENT-2 (**C40**).*

La separación de **C38** (780 mg, 1.34 mmoles) en sus componentes enantioméricos se efectuó utilizando SFC [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Fase móvil: 3:2 dióxido de carbono / (etanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. El primer enantiómero de elución, designado como ENT-1 (**C39**), se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 282 mg, 0.485 mmoles, 36%. LCMS *m/z* 581.0♦ $[M+H]^+$. Tiempo de retención 1.90 minutos (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4.6 x 50 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: etanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: 5% de B durante 0.20 minutos, después 5% al 40% de B durante 1.4 minutos y luego se mantuvo a 40% de B durante 1.05 minutos; Tasa de flujo: 4.0 mL/minuto).

El segundo enantiómero de elución, designado como ENT-2, (**C40**), se sometió a una segunda purificación utilizando SFC [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Fase móvil: 3:2 dióxido de carbono / (etanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. Esto proporcionó **C40** como un sólido marrón pálido. Rendimiento: 280 mg, 0.482 mmoles, 36%. LCMS *m/z* 581.0♦ $[M+H]^+$. Tiempo de retención 2.18 minutos (Condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para **C39**).

*Paso 3. Síntesis del ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, ENT-X1, sal de trifluoroacetato (**1**) [de **C39**].*

Se agregó una solución de hidróxido de litio acuoso (2 M; 0.30 mL, 0.60 mmoles) a una solución de **C39** (70 mg, 0.12 mmoles) en una mezcla de metanol (3 mL) y tetrahidrofurano (3 mL). Después que la reacción se hubo agitado a 25 °C durante 16 horas, se agregó de nuevo la solución de hidróxido de litio acuoso (2 M; 0.30 mL, 0.60 mmoles) y la agitación continuó durante 20 horas adicionales. La mezcla de reacción después se ajustó a pH 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y posteriormente se concentró *in vacuo* para eliminar metanol y tetrahidrofurano. El residuo se ajustó a un pH de 5 a 6 por la adición de ácido trifluoroacético y después se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.1% ácido trifluoroacético en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30% al 60% de B) para proporcionar **1** como un sólido blanco. Rendimiento: 40.5 mg, 59.5 µmoles, 50%. LCMS *m/z* 567.0♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.37 (br s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* =

10.2, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (br dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.63 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.60 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.59 – 3.42 (m, 8H), 3.29 (s, 3H).

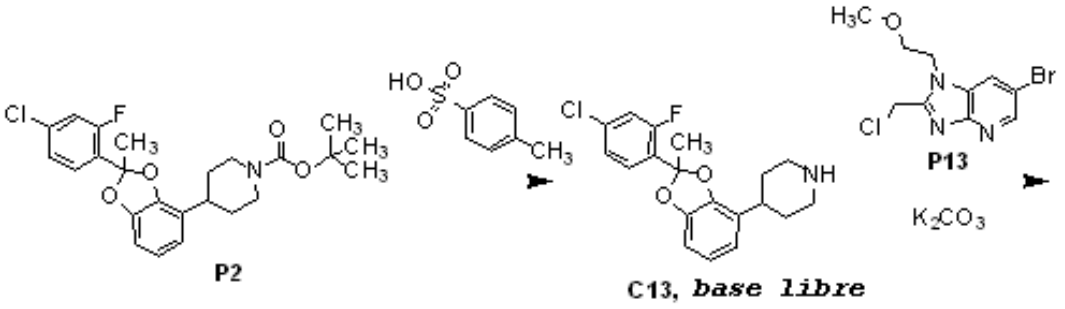
*Paso 4. Síntesis del ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperazin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, ENT-X2, sal de trifluoroacetato (**2**) [de **C40**].*

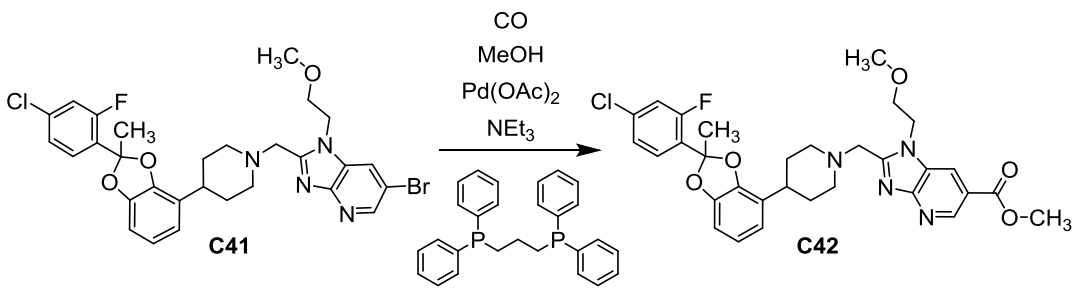
Se agregó una solución de hidróxido de litio acuoso (2 M; 0.30 mL, 0.60 mmoles) a una solución de **C40** (69 mg, 0.12 mmoles) en una mezcla de metanol (3 mL) y tetrahidrofurano (3 mL). Después que la reacción se hubo agitado a 25 °C durante 16 horas, se agregó de nuevo la solución de hidróxido de litio acuoso (2 M; 0.30 mL, 0.60 mmoles) y la agitación continuó durante 20 horas adicionales. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y después se concentró *in vacuo* para eliminar metanol y tetrahidrofurano. El residuo se ajustó a un pH de 5 a 6 por la adición de ácido trifluoroacético y posteriormente se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.1% ácido

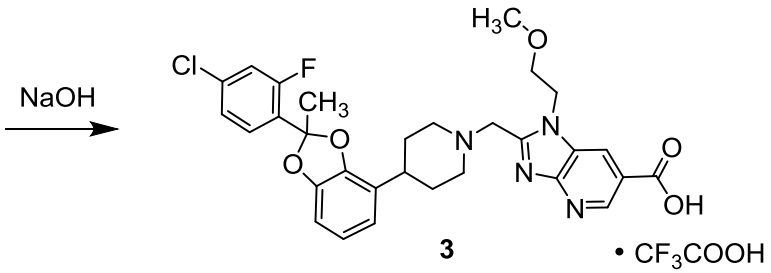
trifluoroacético en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30% al 60% de B) para proporcionar **2** como un sólido blanco. Rendimiento: 22.9 mg, 33.6 µmoles, 28%. LCMS *m/z* 567.0♦ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.40 – 8.35 (m, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (br dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.3, 8.0 Hz, 1H), 6.63 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.60 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.65 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.57 – 3.40 (m, 8H), 3.29 (s, 3H).

Ejemplo 3

*Ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-carboxílico, sal de trifluoroacetato (**3**)*







*Paso 1. Síntesis de 4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidina (**C13, base libre**).*

A una solución de **P2** (300 mg, 0.670 mmoles) en acetato de etilo (3.5 mL) se agregó ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (318 mg, 1.67 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una hora, después de lo cual se basificó por la adición de una solución de carbonato de potasio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1, 3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar **C13, base libre**, como un sólido marrón. Rendimiento: 230 mg, 0.661 mmoles, 99%.

*Paso 2. Síntesis de 6-bromo-2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**C41**).*

Una suspensión de **C13, base libre** (130 mg, 0.374 mmoles), **P13** (130 mg, 0.427 mmoles) y carbonato de potasio (172 mg, 1.24 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción después se purificó utilizando cromatografía preparativa en capa fina (Eluente: acetato de etilo) para proporcionar **C41** como un aceite marrón. Rendimiento: 114 mg, 0.185 mmoles, 49%. LCMS *m/z* 617.1 (se observó el patrón del isótopo de cloro-bromo) $[M+H]^+$.

*Paso 3. Síntesis de 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (**C42**).*

Una solución de **C41** (114 mg, 0.185 mmoles), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (15.3 mg, 37.1 µmoles), acetato de paladio (II) (8.3 mg, 37 µmoles) y trietilamina (187 mg, 1.85 mmoles) en una mezcla de metanol (5 mL) y *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se agitó a 80 °C bajo monóxido de carbono (50 psi) durante 16 horas. Después que la reacción se hubo diluido con acetato de etilo (50 mL), se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando

cromatografía preparativa en capa fina (Eluente: acetato de etilo) proporcionó **C42** como un aceite incoloro. Rendimiento: 60.0 mg, 0.101 mmoles, 55%. LCMS *m/z* 617.2 (patrón de isótopo de cloro observado [M+Na$^+$].

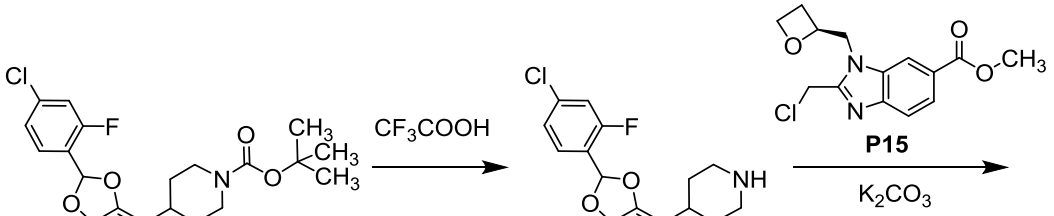
*Paso 4. Síntesis del ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-carboxílico, sal de trifluoroacetato (**3**).*

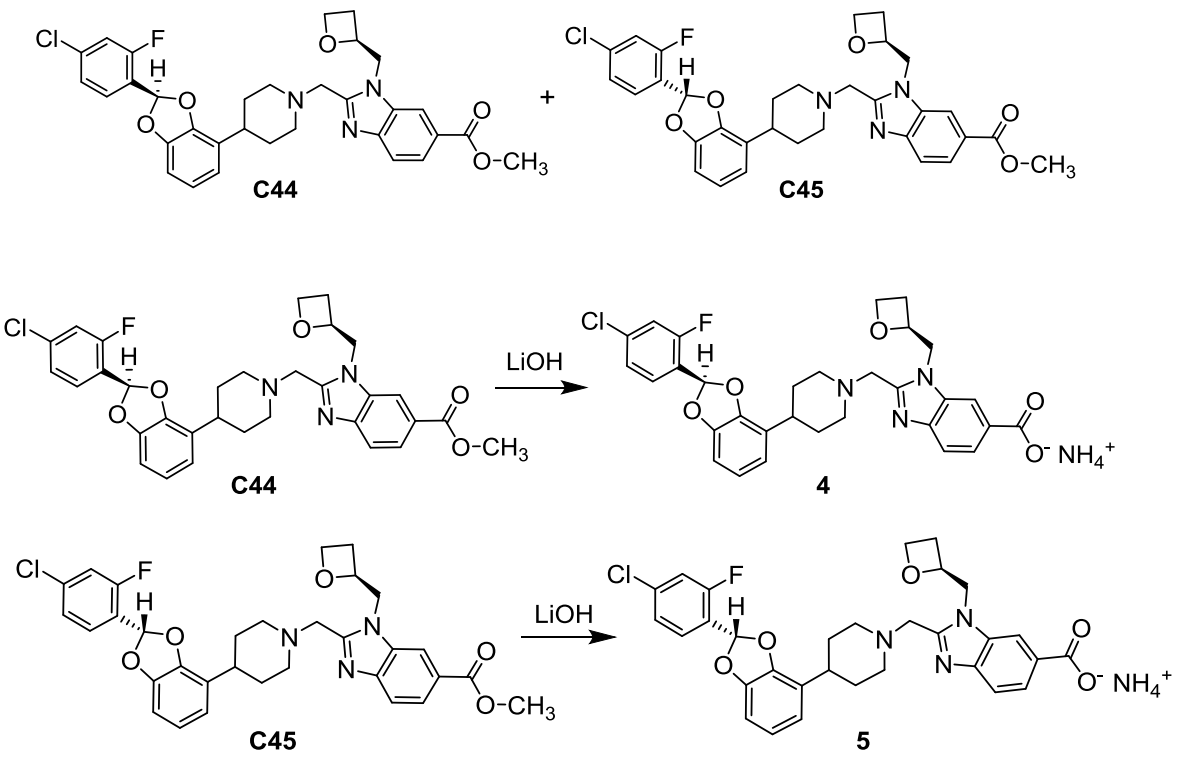
A una solución de **C42** (60.0 mg, 0.101 mmoles) en metanol (2.0 mL) se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso (3 M; 1.0 mL, 3.0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Después se ajustó a pH 7 por la adición de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1, 3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo* y se purificaron utilizando HPLC de fase inversa (Columna: Boston Green ODS, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 10% al 95% de B) para proporcionar **3** como un sólido blanco. Rendimiento: 29.6 mg, 42.6 µmoles, 42%. LCMS *m/z* 581.0♦ [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.63

(dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 8.4, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 2H), 4.98 – 4.89 (m, 2H, asumido; oscurecido en gran medida por el pico de agua), 4.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.04 – 3.92 (br m, 2H), 3.75 (dd, *J* = 5.4, 4.2 Hz, 2H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).

Ejemplos 4 y 5

*2-({4-[(2*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio (**4**)* y *2-({4-[(2*S*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio (**5**)*





*Paso 1. Síntesis de 4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidina, sal de trifluoroacetato (**C43**).*

A una solución de **P1** (300 mg, 0.691 mmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 29 °C durante 2 horas, después de lo cual se concentró *in vacuo* para

proporcionar **C43** como un aceite marrón, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso.

*Paso 2. Síntesis de 2-({4-[(2*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C44**) y 2-({4-[(2*S*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C45**).*

A una solución de **C43** (del paso previo, ≤0.691 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se agregó **P15** (204 mg, 0.692 mmoles), seguido por carbonato de potasio (956 mg, 6.92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 29 °C durante 16 horas, después de lo cual se filtró; el filtrado se concentró *in vacuo* para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (Eluente: 2:1 éter de petróleo / acetato de etilo) para proporcionar una mezcla de los productos diastereoméricos como una goma amarilla (178 mg). La separación en los dos productos se llevó a cabo mediante SFC [Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 µm; Fase móvil: 55:45 dióxido de carbono / (metanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. El primer diastereómero de elución, obtenido como un aceite amarillo, se designó como **C44**. Rendimiento: 44.3 mg, 74.8

µmoles, 11% durante 2 etapas. LCMS *m/z* 592.1♦ $[M+H]^+$. Tiempo de retención 4.26 minutos (Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD-3, 4.6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: metanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: de 5% al 40% de B durante 4.5 minutos, después se mantuvo a 40% de B durante 2.5 minutos; Tasa de flujo: 2.8 mL/minuto).

El segundo diastereómero de elución se sometió a una segunda purificación mediante SFC [Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 µm; Fase móvil: 3:2 dióxido de carbono / (metanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)], proporcionando el segundo diastereómero de elución como un aceite incoloro que se designó como **C45**. Rendimiento: 38 mg, 64 µmoles, 9% durante 2 etapas. LCMS *m/z* 592.1♦ $[M+H]^+$. Tiempo de retención 4.41 minutos (Condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para **C44**).

Las estereoquímicas absolutas indicadas en el dioxolano se asignaron mediante la correlación de potencia de **5** con una muestra de **5,** el **ácido libre** sintetizado del intermediario **C48;** la estereoquímica absoluta de ese intermediario se determinó mediante la determinación de una estructura de rayos X de un solo cristal (ver a continuación) de **C49,** una sal de hemisulfato de **C48.**

*Paso 3. Síntesis de 2-({4-[(2*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio (**4**).*

Se agregó una solución de hidróxido de litio acuoso (2 M; 0.80 mL, 1.6 mmoles) a una solución de **C44** (44.3 mg, 74.8 µmoles) en una mezcla de metanol (1 mL) y tetrahidrofurano (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 3 horas. Después se ajustó a pH 7 por la adición de ácido trifluoroacético y la mezcla resultante se concentró *in vacuo* y se purificó utilizando HPLC de fase inversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.05% hidróxido de amonio en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30% al 50% de B) para proporcionar **4** como un sólido blanco. Rendimiento: 26.6 mg, 44.7 µmoles, 60%. LCMS *m/z* 578.0♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (br dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.77 (br dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.29 – 5.18 (m, 1H), 4.9 – 4.78 (m, 1H, asumido;

parcialmente oscurecido por el pico de agua), 4.68 (dd, *J* = 15.3, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (td, *J* = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 4.44 (dt, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.02 (AB cuartete, J_{AB} = 13.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 49.0 Hz, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H).

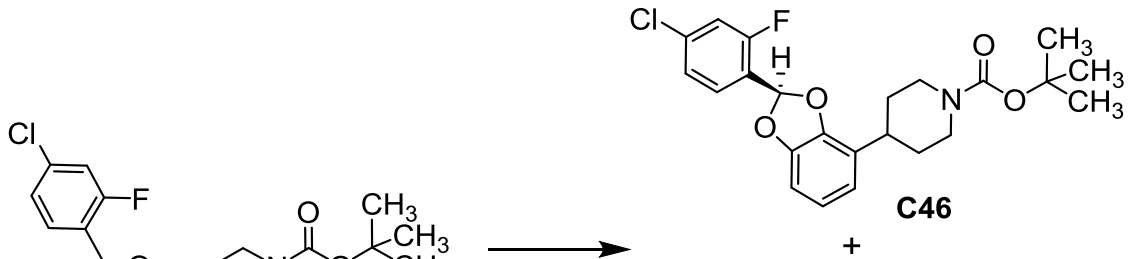
*Paso 4. Síntesis de 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio (**5**).*

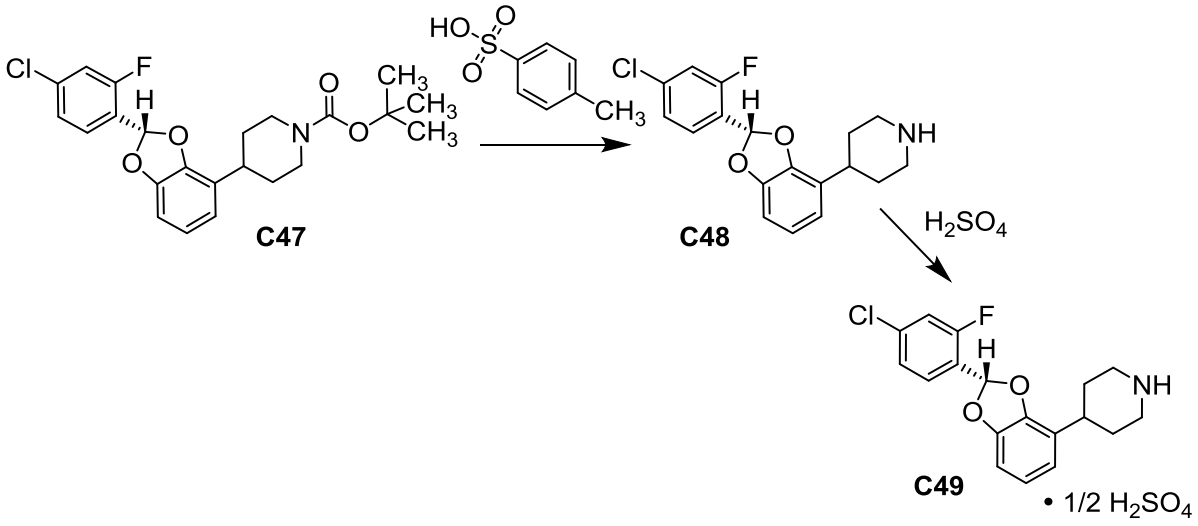
Se agregó una solución de hidróxido de litio acuoso (2 M; 0.80 mL, 1.6 mmoles) a una solución de **C45** (38 mg, 64 µmoles) en una mezcla de metanol (1 mL) y tetrahidrofurano (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 24 °C durante 2.5 horas. Después se ajustó a pH 7 por la adición de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla resultante se concentró *in vacuo* y se purificó utilizando HPLC de fase inversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.05% hidróxido de amonio en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 29% al 49% de B), proporcionando **5** como un sólido blanco. Rendimiento: 27.9 mg, 46.9 µmoles, 73%. LCMS *m/z* 577.9♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H),

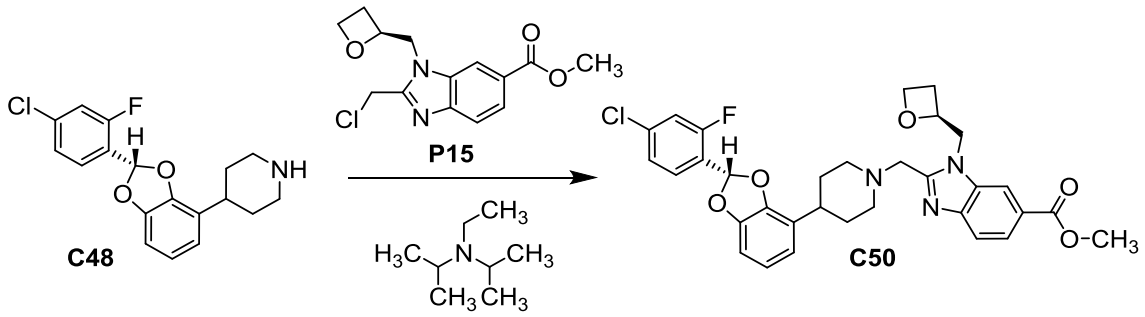
7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (br dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 6.77 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.9 – 4.79 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 4.68 (dd, *J* = 15.4, 2.7 Hz, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.44 (dt, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.02 (AB cuartete, J_{AB} = 13.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 44.6 Hz, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.55 – 2.30 (m, 3H), 2.02 – 1.78 (m, 4H).

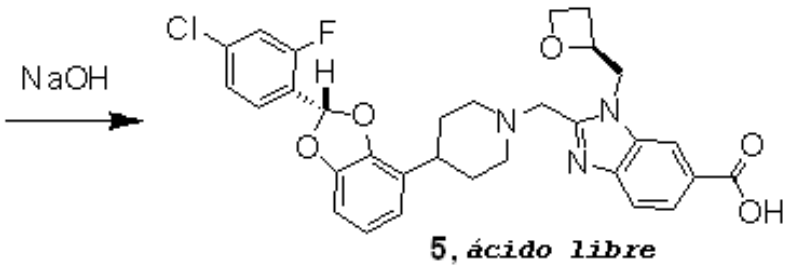
Síntesis alterna del Ejemplo 5, ácido libre

*Ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (**5, ácido libre**)*




Cl
F
H
O
O
N
O
CH3
CH3
CH3
HO
S
O
O
CH3
C47
Cl
F
H
O
O
NH
C48
H2SO4
Cl
F
H
O
O
NH
C49
• 1/2 H2SO4





*Paso 1. Aislamiento de 4-[(2*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de* ter*-butilo (**C46**) y 4-[(2*S*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de* ter*-butilo (**C47**).*

La separación de **P1** (10 g, 23 mmoles) en sus componentes enantioméricos se llevó a cabo utilizando HPLC de fase inversa [Columna: Phenomenex Lux Amilosa-1, 5 µm; Fase móvil: 9:1 dióxido de carbono / (2-propanol que contiene 1-aminopropan-2-ol al 0.2%)]. El primer enantiómero de elución se designó como **C46** y el segundo enantiómero de elución como **C47**; ambos se obtuvieron como aceites incoloros. Las estereoquímicas absolutas indicadas

para **C46** y **C47** se asignaron con base en una determinación de una estructura de rayos X de un solo cristal llevada a cabo en **C49**, la cual se sintetizó a partir de **C47** (ver a continuación).

Rendimiento de **C46**: 4.47 g, 10.3 mmoles, 45%. Tiempo de retención: 3.98 minutos [Columna: Phenomenex Lux Amilosa-1, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: 2-propanol que contiene 1-aminopropan-2-ol al 0.2%; Gradiente: 5% de B durante un minuto, después B de 5% al 60% durante 8.00 minutos; Tasa de flujo: 3.0 mL/minuto; Presión posterior: 120 bares].

Rendimiento de **C47**: 4.49 g, 10.3 mmoles, 45%. Tiempo de retención: 4.32 minutos (Condiciones SFC analíticas idénticas a las utilizadas para **C46**).

*Paso 2. Síntesis de 4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidina (**C48**).*

Se agregó ácido p-toluensulfónico monohidratado (566 mg, 2.98 mmoles) a una solución de **C47** (1.12 g, 2.58 mmoles) en acetato de etilo (26 mL). Después que la mezcla de reacción se hubo calentado a 45 °C durante 16 horas, se concentró *in vacuo*, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo y las

capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida, proporcionando **C48** como un sólido blanco espumoso (947 mg), LCMS *m/z* 334.0♦ $[M+H]^+$. Una porción de este material, que aún contenía algo de ácido *p*-toluensulfónico, se utilizó en la síntesis de **C50** siguiente.

Una segunda porción del sólido blanco espumoso (440 mg) se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 15 mL); la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar **C48** (350 mg) como un aceite incoloro que no siempre contenía ácido *p*-toluensulfónico. Rendimiento ajustado: 350 mg, 1.05 mmoles, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.53 (dd, *J* = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.79 – 6.71 (m, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.86 – 2.69 (m, 3H), 1.90 – 1.68 (m, 4H).

*Paso 3. Síntesis de 4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidina, sal de hemisulfato (**C49**).*

Se preparó una solución 0.1 M de **C48** (el aceite incoloro anterior) en acetato de etilo y se sometió a un

cribado de sal. Sólo se describe aquí la formación de la sal de sulfato. La mezcla de ácido sulfúrico (25 µmoles) y la solución de sustrato (0.1 M, 250 µL, 25 µmoles) se calentaron a 45 °C durante una hora, se les dejó enfriarse a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 horas. La suspensión resultante se trató con metanol (aproximadamente 150 µL) hasta que se formó una solución; esto se dejó evaporar lentamente durante la noche, hasta que permanecieron aproximadamente 50 µL del solvente. Se analizó uno de los cristales resultantes mediante la determinación de la estructura de rayos X de un cristal simple, estableciendo la estereoquímica absoluta como se muestra.

Determinación estructural de rayos X de un cristal simple de ***C49***

Análisis de rayos X de un cristal simple

La recolección de datos se realizó en un difractómetro Bruker D8 Venture a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió de escaneos omega y fi.

La estructura se resolvió mediante la ejecución por fases intrínsecas utilizando SHELX software suite en el grupo espacial de clase triclínica *P*1. La estructura se refinó posteriormente por el método de mínimos cuadrados de

matriz completa. Todos los átomos que no fueron hidrógeno se encontraron y refinaron utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Los átomos de hidrógeno ubicados en el nitrógeno se encontraron a partir del mapa de diferencias de Fourier y se refinaron con las distancias restringidas. Los átomos de hidrógeno restantes se colocaron en las posiciones calculadas y se les dejó montarse en sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno.

La unidad asimétrica está comprendida de dos moléculas protonadas de **C48**, una molécula de ácido sulfúrico doblemente desprotonado y una molécula de agua con ocupación completa. De este modo, la estructura es una sal de hemisulfato y hemihidrato. El anillo de clorofluorofenilo se desordena y modela con una ocupación de 60/40, con el anillo volteado durante las dos posiciones.

El análisis de la estructura absoluta que utiliza métodos de probabilidad (Hooft, 2008) se realizó utilizando PLATON (Spek). Los resultados indican que la estructura absoluta se ha asignado de forma correcta; el método calcula que la probabilidad de que la estructura sea correcta es de 100.0. El parámetro de Hooft se reporta como

0.061 con una desviación estándar de 0.004 y el parámetro de Parson se reporta como 0.063 con una desviación estándar de 0.005.

El índice R final fue de 3.1%. Una diferencia de Fourier final no reveló una densidad electrónica perdida o mal colocada.

El cristal, recolección e información de refinación pertinentes se resume en la Tabla E. Las coordenadas atómicas, longitudes de unión, ángulos de unión y parámetros de desplazamiento se listan en la Tablas F – H.

Software y References

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler y J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard y H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver y A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Tabla E. Datos del cristal y refinamiento de la estructura para **C49**.

Fórmula empírica	$C_{36}H_{38}Cl_2F_2N_2O_9S$
Peso de la fórmula	783.64
Temperatura	296(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema de cristal	Triclínico
Grupo espacial	*P*1
Dimensiones de la celda unitaria	*a* = 5.9095(2) Å
	b = 6.1712(2) Å
	c = 25.6096(8) Å
Volumen	903.68(5) $Å^3$
Z	1
Densidad (calculada)	1.440 Mg/m^3
Coeficiente de absorción	2.743 mm^{-1}
F(000)	408
Tamaño del cristal	0.380 x 0.120 x 0.080 mm^3
Margen teta para la recolección de datos	3.458 a 72.096°
Márgenes del índice	$-7<=h<=7$, $-7<=k<=7$,

	$-31<=l<=31$
Reflexiones recolectadas	24619
Reflexiones independientes	6399 [R_{int} = 0.0323]]
Término hasta teta = 67.679°	96.6%
Corrección de la absorción	Empírica
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2
Datos / restricciones / parámetros	6399 / 9 / 495
Bondad de ajuste en F^2	1.014
Índices R finales[$I>2\sigma(I)$]	$R1$ = 0.0305, $wR2$ = 0.0805
Índices R (todos los datos)	$R1$ = 0.0310, $wR2$ = 0.0810
Parámetro de estructura absoluta	0.058(4)
Coeficiente de extinción	n/a
Diferencia de pico y orificio más grande	0.167 y −0.184 e.Å^{-3}

Tabla F. Coordenadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å^2 x 10^3) para **C49.** U (equiv.) se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(equiv.)
S(1)	8968(1)	2512(1)	4774(1)	33(1)
Cl(1)	2534(3)	7001(5)	9863(1)	161(1)
F(1)	9192(9)	7761(7)	8721(2)	95(1)
C(1)	7533(7)	6719(7)	8821(1)	72(1)
C(2)	6041(9)	7355(8)	9230(2)	92(1)
C(3)	4428(8)	6206(10)	9350(2)	93(2)
C(4)	4276(8)	4392(9)	9082(2)	86(1)
C(5)	5801(7)	3784(7)	8678(1)	69(1)
C(6)	7444(6)	4930(5)	8533(1)	56(1)
Cl(1′)	2534(3)	7001(5)	9863(1)	161(1)
F(1′)	6045(13)	1811(12)	8450(3)	95(1)
C(1′)	5801(7)	3784(7)	8678(1)	69(1)
C(2′)	4276(8)	4392(9)	9082(2)	86(1)
C(3′)	4428(8)	6206(10)	9350(2)	93(2)
C(4′)	6041(9)	7355(8)	9230(2)	92(1)
C(5′)	7533(7)	6719(7)	8821(1)	72(1)
C(6′)	7444(6)	4930(5)	8533(1)	56(1)
Cl(2)	-2047(5)	12265(3)	154(1)	157(1)
F(2)	-2662(7)	5436(7)	1220(2)	92(1)
C(19)	-1591(6)	7059(7)	1154(1)	68(1)

C(20)	-2327(8)	8653(9)	752(2)	88(1)
C(21)	-1157(9)	10260(8)	665(2)	88(1)
C(22)	728(9)	10361(7)	964(2)	80(1)
C(23)	1431(6)	8731(6)	1364(1)	65(1)
C(24)	274(5)	7058(5)	1472(1)	54(1)
Cl(2′)	-2047(5)	12265(3)	154(1)	157(1)
F(2′)	3433(15)	8441(16)	1630(4)	92(1)
C(19′)	1431(6)	8731(6)	1364(1)	65(1)
C(20′)	728(9)	10361(7)	964(2)	80(1)
C(21′)	-1157(9)	10260(8)	665(2)	88(1)
C(22′)	-2327(8)	8653(9)	752(2)	88(1)
C(23′)	-1591(6)	7059(7)	1154(1)	68(1)
C(24′)	274(5)	7058(5)	1472(1)	54(1)
N(1)	4370(3)	2950(4)	5713(1)	41(1)
N(2)	4133(4)	8236(3)	4386(1)	42(1)
O(1)	10923(4)	2331(5)	8233(1)	77(1)
O(2)	7874(4)	3730(4)	7651(1)	64(1)
O(3)	1766(4)	6201(4)	2352(1)	64(1)
O(4)	2966(5)	3591(4)	1729(1)	75(1)
O(5)	9024(3)	2305(3)	4214(1)	50(1)
O(6)	7650(4)	989(3)	5024(1)	63(1)
O(7)	11358(3)	1934(4)	4982(1)	64(1)
O(8)	7789(3)	4827(3)	4909(1)	46(1)
O(1W)	10276(4)	6879(4)	5537(1)	54(1)

C(7)	9086(6)	4293(6)	8090(1)	63(1)
C(8)	9234(4)	1745(5)	7490(1)	44(1)
C(9)	11056(5)	930(6)	7834(1)	54(1)
C(10)	12654(5)	-1059(6)	7768(1)	62(1)
C(11)	12316(5)	-2213(6)	7338(1)	58(1)
C(12)	10459(4)	-1405(5)	6994(1)	47(1)
C(13)	8826(4)	623(4)	7066(1)	38(1)
C(14)	6762(4)	1637(4)	6711(1)	37(1)
C(15)	7243(4)	3516(4)	6343(1)	42(1)
C(16)	5126(4)	4639(4)	6009(1)	44(1)
C(17)	3883(5)	1105(5)	6056(1)	50(1)
C(18)	5997(4)	-38(4)	6386(1)	41(1)
C(25)	996(6)	5296(6)	1900(1)	60(1)
C(26)	3848(5)	4738(4)	2505(1)	45(1)
C(27)	4542(6)	3183(5)	2133(1)	52(1)
C(28)	6579(6)	1567(5)	2178(1)	56(1)
C(29)	7932(6)	1577(5)	2620(1)	56(1)
C(30)	7236(5)	3123(5)	2992(1)	51(1)
C(31)	5126(5)	4786(4)	2944(1)	42(1)
C(32)	4261(4)	6474(4)	3352(1)	39(1)
C(33)	6145(5)	7543(5)	3544(1)	51(1)
C(34)	5139(5)	9272(4)	3932(1)	50(1)
C(35)	2313(5)	7116(5)	4227(1)	49(1)
C(36)	3263(4)	5420(4)	3826(1)	42(1)

Tabla G. Longitudes de unión [Å] y ángulos [°] para **C49.**

S(1)-O(5)	1.4463(18)
S(1)-O(7)	1.4668(19)
S(1)-O(6)	1.475(2)
S(1)-O(8)	1.4863(18)
Cl(1)-C(3)	1.731(4)
F(1)-C(1)	1.314(6)
C(1)-C(6)	1.375(5)
C(1)-C(2)	1.374(6)
C(2)-C(3)	1.343(8)
C(2)-H(2)	0.9300
C(3)-C(4)	1.369(8)
C(4)-C(5)	1.373(6)
C(4)-H(4)	0.9300
C(5)-C(6)	1.370(5)
C(5)-H(5)	0.9300
C(6)-C(7)	1.493(5)
Cl(1')-C(3')	1.731(4)
F(1')-C(1')	1.357(8)

C(1′)-C(6′)	1.370(5)
C(1′)-C(2′)	1.373(6)
C(2′)-C(3′)	1.369(8)
C(2′)-H(2′)	0.9300
C(3′)-C(4′)	1.343(8)
C(4′)-C(5′)	1.374(6)
C(4′)-H(4′)	0.9300
C(5′)-C(6′)	1.375(5)
C(5′)-H(5′)	0.9300
C(6′)-C(7)	1.493(5)
Cl(2)-C(21)	1.739(4)
F(2)-C(19)	1.312(5)
C(19)-C(24)	1.378(5)
C(19)-C(20)	1.378(6)
C(20)-C(21)	1.348(7)
C(20)-H(20)	0.9300
C(21)-C(22)	1.375(7)
C(22)-C(23)	1.384(6)
C(22)-H(22)	0.9300
C(23)-C(24)	1.385(5)
C(23)-H(23)	0.9300
C(24)-C(25)	1.485(5)
Cl(2′)-C(21′)	1.739(4)
F(2′)-C(19′)	1.340(9)

C(19′)-C(20′)	1.384(6)
C(19′)-C(24′)	1.385(5)
C(20′)-C(21′)	1.375(7)
C(20′)-H(20′)	0.9300
C(21′)-C(22′)	1.348(7)
C(22′)-C(23′)	1.378(6)
C(22′)-H(22′)	0.9300
C(23′)-C(24′)	1.378(5)
C(23′)-H(23′)	0.9300
C(24′)-C(25)	1.485(5)
N(1)-C(17)	1.480(4)
N(1)-C(16)	1.480(3)
N(1)-H(1X)	0.95(2)
N(1)-H(1Y)	0.97(2)
N(2)-C(34)	1.483(4)
N(2)-C(35)	1.487(4)
N(2)-H(2X)	0.96(2)
N(2)-H(2Y)	0.99(2)
O(1)-C(9)	1.368(4)
O(1)-C(7)	1.445(4)
O(2)-C(8)	1.373(3)
O(2)-C(7)	1.443(3)
O(3)-C(26)	1.380(3)
O(3)-C(25)	1.440(3)

	O(4)-C(27)	1.369(4)
	O(4)-C(25)	1.447(4)
	O(1W)-H(1WX)	0.93(2)
	O(1W)-H(1WY)	0.94(2)
	C(7)-H(7)	0.9800
	C(8)-C(9)	1.374(4)
	C(8)-C(13)	1.376(4)
	C(9)-C(10)	1.370(5)
	C(10)-C(11)	1.387(5)
	C(10)-H(10)	0.9300
	C(11)-C(12)	1.390(4)
	C(11)-H(11)	0.9300
	C(12)-C(13)	1.400(4)
	C(12)-H(12)	0.9300
	C(13)-C(14)	1.514(3)
	C(14)-C(18)	1.518(3)
	C(14)-C(15)	1.528(3)
	C(14)-H(14)	0.9800
	C(15)-C(16)	1.518(3)
	C(15)-H(15A)	0.9700
	C(15)-H(15B)	0.9700
	C(16)-H(16A)	0.9700
	C(16)-H(16B)	0.9700
	C(17)-C(18)	1.513(4)

	C(17)-H(17A)	0.9700
	C(17)-H(17B)	0.9700
	C(18)-H(18A)	0.9700
	C(18)-H(18B)	0.9700
	C(25)-H(25)	0.9800
	C(26)-C(31)	1.367(4)
	C(26)-C(27)	1.379(3)
	C(27)-C(28)	1.363(4)
	C(28)-C(29)	1.394(5)
	C(28)-H(28)	0.9300
	C(29)-C(30)	1.376(4)
	C(29)-H(29)	0.9300
	C(30)-C(31)	1.408(4)
	C(30)-H(30)	0.9300
	C(31)-C(32)	1.514(3)
	C(32)-C(33)	1.527(4)
	C(32)-C(36)	1.524(3)
	C(32)-H(32)	0.9800
	C(33)-C(34)	1.510(4)
	C(33)-H(33A)	0.9700
	C(33)-H(33B)	0.9700
	C(34)-H(34A)	0.9700
	C(34)-H(34B)	0.9700
	C(35)-C(36)	1.515(3)

	C(35)-H(35A)	0.9700
	C(35)-H(35B)	0.9700
	C(36)-H(36A)	0.9700
	C(36)-H(36B)	0.9700
5	O(5)-S(1)-O(7)	109.68(13)
	O(5)-S(1)-O(6)	109.65(13)
	O(7)-S(1)-O(6)	109.45(15)
	O(5)-S(1)-O(8)	111.22(11)
	O(7)-S(1)-O(8)	109.11(11)
10	O(6)-S(1)-O(8)	107.69(11)
	F(1)-C(1)-C(6)	118.6(4)
	F(1)-C(1)-C(2)	119.1(4)
	C(6)-C(1)-C(2)	122.1(4)
	C(3)-C(2)-C(1)	118.9(4)
15	C(3)-C(2)-H(2)	120.5
	C(1)-C(2)-H(2)	120.5
	C(2)-C(3)-C(4)	121.6(4)
	C(2)-C(3)-Cl(1)	119.3(4)
	C(4)-C(3)-Cl(1)	119.1(5)
20	C(3)-C(4)-C(5)	118.2(5)
	C(3)-C(4)-H(4)	120.9
	C(5)-C(4)-H(4)	120.9
	C(6)-C(5)-C(4)	122.4(4)
	C(6)-C(5)-H(5)	118.8

C(4)-C(5)-H(5)	118.8
C(5)-C(6)-C(1)	116.7(3)
C(5)-C(6)-C(7)	122.7(3)
C(1)-C(6)-C(7)	120.6(3)
F(1')-C(1')-C(6')	114.7(4)
F(1')-C(1')-C(2')	122.1(5)
C(6')-C(1')-C(2')	122.4(4)
C(3')-C(2')-C(1')	118.2(5)
C(3')-C(2')-H(2')	120.9
C(1')-C(2')-H(2')	120.9
C(4')-C(3')-C(2')	121.6(4)
C(4')-C(3')-Cl(1')	119.3(4)
C(2')-C(3')-Cl(1')	119.1(5)
C(3')-C(4')-C(5')	118.9(4)
C(3')-C(4')-H(4')	120.5
C(5')-C(4')-H(4')	120.5
C(6')-C(5')-C(4')	122.1(4)
C(6')-C(5')-H(5')	118.9
C(4')-C(5')-H(5')	118.9
C(1')-C(6')-C(5')	116.7(3)
C(1')-C(6')-C(7)	122.7(3)
C(5')-C(6')-C(7)	120.6(3)
F(2)-C(19)-C(24)	119.3(4)
F(2)-C(19)-C(20)	118.1(4)

	C(24)-C(19)-C(20)	122.5(4)
	C(21)-C(20)-C(19)	118.4(4)
	C(21)-C(20)-H(20)	120.8
	C(19)-C(20)-H(20)	120.8
5	C(20)-C(21)-C(22)	122.4(4)
	C(20)-C(21)-Cl(2)	118.9(4)
	C(22)-C(21)-Cl(2)	118.7(4)
	C(21)-C(22)-C(23)	117.8(4)
	C(21)-C(22)-H(22)	121.1
10	C(23)-C(22)-H(22)	121.1
	C(22)-C(23)-C(24)	122.0(4)
	C(22)-C(23)-H(23)	119.0
	C(24)-C(23)-H(23)	119.0
	C(19)-C(24)-C(23)	116.8(3)
15	C(19)-C(24)-C(25)	120.3(3)
	C(23)-C(24)-C(25)	122.9(3)
	F(2')-C(19')-C(20')	123.5(5)
	F(2')-C(19')-C(24')	113.9(5)
	C(20')-C(19')-C(24')	122.0(4)
20	C(21')-C(20')-C(19')	117.8(4)
	C(21')-C(20')-H(20')	121.1
	C(19')-C(20')-H(20')	121.1
	C(22')-C(21')-C(20')	122.4(4)
	C(22')-C(21')-Cl(2')	118.9(4)

C(20′)-C(21′)-Cl(2′)	118.7(4)
C(21′)-C(22′)-C(23′)	118.4(4)
C(21′)-C(22′)-H(22′)	120.8
C(23′)-C(22′)-H(22′)	120.8
C(24′)-C(23′)-C(22′)	122.5(4)
C(24′)-C(23′)-H(23′)	118.7
C(22′)-C(23′)-H(23′)	118.7
C(23′)-C(24′)-C(19′)	116.8(3)
C(23′)-C(24′)-C(25)	120.3(3)
C(19′)-C(24′)-C(25)	122.9(3)
C(17)-N(1)-C(16)	112.6(2)
C(17)-N(1)-H(1X)	110.7(19)
C(16)-N(1)-H(1X)	108(2)
C(17)-N(1)-H(1Y)	108(2)
C(16)-N(1)-H(1Y)	112.4(19)
H(1X)-N(1)-H(1Y)	105(3)
C(34)-N(2)-C(35)	112.2(2)
C(34)-N(2)-H(2X)	109.7(19)
C(35)-N(2)-H(2X)	109.7(19)
C(34)-N(2)-H(2Y)	107.7(19)
C(35)-N(2)-H(2Y)	110.8(19)
H(2X)-N(2)-H(2Y)	107(3)
C(9)-O(1)-C(7)	106.0(2)
C(8)-O(2)-C(7)	105.9(2)

C(26)-O(3)-C(25)	105.9(2)
C(27)-O(4)-C(25)	105.7(2)
H(1WX)-O(1W)-H(1WY)	105(4)
O(2)-C(7)-O(1)	106.5(3)
O(2)-C(7)-C(6)	110.4(3)
O(1)-C(7)-C(6)	111.2(3)
O(2)-C(7)-C(6')	110.4(3)
O(1)-C(7)-C(6')	111.2(3)
O(2)-C(7)-H(7)	109.6
O(1)-C(7)-H(7)	109.6
C(6)-C(7)-H(7)	109.6
C(9)-C(8)-O(2)	110.0(2)
C(9)-C(8)-C(13)	123.4(2)
O(2)-C(8)-C(13)	126.6(2)
O(1)-C(9)-C(10)	128.1(3)
O(1)-C(9)-C(8)	110.1(3)
C(10)-C(9)-C(8)	121.7(3)
C(9)-C(10)-C(11)	116.3(3)
C(9)-C(10)-H(10)	121.8
C(11)-C(10)-H(10)	121.8
C(10)-C(11)-C(12)	122.0(3)
C(10)-C(11)-H(11)	119.0
C(12)-C(11)-H(11)	119.0
C(11)-C(12)-C(13)	121.3(3)

C(11)-C(12)-H(12)	119.4
C(13)-C(12)-H(12)	119.4
C(8)-C(13)-C(12)	115.3(2)
C(8)-C(13)-C(14)	119.8(2)
C(12)-C(13)-C(14)	124.9(2)
C(13)-C(14)-C(18)	114.2(2)
C(13)-C(14)-C(15)	111.38(19)
C(18)-C(14)-C(15)	108.70(19)
C(13)-C(14)-H(14)	107.4
C(18)-C(14)-H(14)	107.4
C(15)-C(14)-H(14)	107.4
C(16)-C(15)-C(14)	111.7(2)
C(16)-C(15)-H(15A)	109.3
C(14)-C(15)-H(15A)	109.3
C(16)-C(15)-H(15B)	109.3
C(14)-C(15)-H(15B)	109.3
H(15A)-C(15)-H(15B)	107.9
N(1)-C(16)-C(15)	109.9(2)
N(1)-C(16)-H(16A)	109.7
C(15)-C(16)-H(16A)	109.7
N(1)-C(16)-H(16B)	109.7
C(15)-C(16)-H(16B)	109.7
H(16A)-C(16)-H(16B)	108.2
N(1)-C(17)-C(18)	110.94(19)

N(1)-C(17)-H(17A)	109.5
C(18)-C(17)-H(17A)	109.5
N(1)-C(17)-H(17B)	109.5
C(18)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	108.0
C(17)-C(18)-C(14)	110.6(2)
C(17)-C(18)-H(18A)	109.5
C(14)-C(18)-H(18A)	109.5
C(17)-C(18)-H(18B)	109.5
C(14)-C(18)-H(18B)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18B)	108.1
O(3)-C(25)-O(4)	106.6(2)
O(3)-C(25)-C(24')	111.0(3)
O(4)-C(25)-C(24')	109.4(3)
O(3)-C(25)-C(24)	111.0(3)
O(4)-C(25)-C(24)	109.4(3)
O(3)-C(25)-H(25)	109.9
O(4)-C(25)-H(25)	109.9
C(24)-C(25)-H(25)	109.9
C(31)-C(26)-C(27)	123.2(3)
C(31)-C(26)-O(3)	127.3(2)
C(27)-C(26)-O(3)	109.5(2)
C(28)-C(27)-O(4)	127.7(2)
C(28)-C(27)-C(26)	121.9(3)

	O(4)-C(27)-C(26)	110.3(2)
	C(27)-C(28)-C(29)	116.3(2)
	C(27)-C(28)-H(28)	121.9
	C(29)-C(28)-H(28)	121.9
5	C(30)-C(29)-C(28)	121.8(3)
	C(30)-C(29)-H(29)	119.1
	C(28)-C(29)-H(29)	119.1
	C(29)-C(30)-C(31)	121.7(3)
	C(29)-C(30)-H(30)	119.2
10	C(31)-C(30)-H(30)	119.2
	C(26)-C(31)-C(30)	115.1(2)
	C(26)-C(31)-C(32)	121.5(2)
	C(30)-C(31)-C(32)	123.4(2)
	C(31)-C(32)-C(33)	113.3(2)
15	C(31)-C(32)-C(36)	111.48(19)
	C(33)-C(32)-C(36)	108.02(19)
	C(31)-C(32)-H(32)	107.9
	C(33)-C(32)-H(32)	107.9
	C(36)-C(32)-H(32)	107.9
20	C(34)-C(33)-C(32)	110.5(2)
	C(34)-C(33)-H(33A)	109.6
	C(32)-C(33)-H(33A)	109.6
	C(34)-C(33)-H(33B)	109.6
	C(32)-C(33)-H(33B)	109.6

	H(33A)-C(33)-H(33B)	108.1
	N(2)-C(34)-C(33)	110.6(2)
	N(2)-C(34)-H(34A)	109.5
	C(33)-C(34)-H(34A)	109.5
	N(2)-C(34)-H(34B)	109.5
	C(33)-C(34)-H(34B)	109.5
	H(34A)-C(34)-H(34B)	108.1
	N(2)-C(35)-C(36)	110.71(19)
	N(2)-C(35)-H(35A)	109.5
	C(36)-C(35)-H(35A)	109.5
	N(2)-C(35)-H(35B)	109.5
	C(36)-C(35)-H(35B)	109.5
	H(35A)-C(35)-H(35B)	108.1
	C(35)-C(36)-C(32)	111.9(2)
	C(35)-C(36)-H(36A)	109.2
	C(32)-C(36)-H(36A)	109.2
	C(35)-C(36)-H(36B)	109.2
	C(32)-C(36)-H(36B)	109.2
	H(36A)-C(36)-H(36B)	107.9

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes.

Tabla H. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($Å^2$ x 10^3) para **C49**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	32(1)	32(1)	32(1)	-3(1)	-2(1)	-1(1)
Cl(1)	107(1)	258(2)	90(1)	-63(1)	19(1)	19(1)
F(1)	111(2)	91(2)	98(2)	-30(2)	6(2)	-46(2)
C(1)	81(2)	71(2)	60(2)	-20(2)	-16(2)	-6(2)
C(2)	100(3)	92(3)	74(3)	-42(2)	-16(2)	7(2)
C(3)	70(2)	134(4)	53(2)	-27(2)	-7(2)	19(3)
C(4)	71(2)	116(3)	67(2)	0(2)	-1(2)	-16(2)
C(5)	75(2)	70(2)	59(2)	-11(2)	-7(2)	-10(2)
C(6)	65(2)	54(2)	42(1)	-8(1)	-18(1)	-1(1)
Cl(1′)	107(1)	258(2)	90(1)	-63(1)	19(1)	19(1)
F(1′)	111(2)	91(2)	98(2)	-30(2)	6(2)	-46(2)
C(1′)	75(2)	70(2)	59(2)	-11(2)	-7(2)	-10(2)
C(2′)	71(2)	116(3)	67(2)	0(2)	-1(2)	-16(2)
C(3′)	70(2)	134(4)	53(2)	-27(2)	-7(2)	19(3)
C(4′)	100(3)	92(3)	74(3)	-42(2)	-16(2)	7(2)

C(5′)	81(2)	71(2)	60(2)	-20(2)	-16(2)	-6(2)
C(6′)	65(2)	54(2)	42(1)	-8(1)	-18(1)	-1(1)
Cl(2)	243(2)	110(1)	80(1)	12(1)	-39(1)	26(1)
F(2)	88(2)	106(2)	93(2)	-12(2)	-22(2)	-44(2)
C(19)	62(2)	77(2)	62(2)	-26(2)	-12(2)	-5(2)
C(20)	85(3)	98(3)	66(2)	-20(2)	-31(2)	10(2)
C(21)	117(3)	74(3)	51(2)	-11(2)	-10(2)	18(2)
C(22)	104(3)	70(2)	60(2)	-9(2)	8(2)	-8(2)
C(23)	58(2)	73(2)	60(2)	-13(2)	-3(1)	-6(2)
C(24)	50(2)	60(2)	47(2)	-23(1)	-4(1)	-2(1)
Cl(2′)	243(2)	110(1)	80(1)	12(1)	-39(1)	26(1)
F(2′)	88(2)	106(2)	93(2)	-12(2)	-22(2)	-44(2)
C(19′)	58(2)	73(2)	60(2)	-13(2)	-3(1)	-6(2)
C(20′)	104(3)	70(2)	60(2)	-9(2)	8(2)	-8(2)
C(21′)	117(3)	74(3)	51(2)	-11(2)	-10(2)	18(2)
C(22′)	85(3)	98(3)	66(2)	-20(2)	-31(2)	10(2)
C(23′)	62(2)	77(2)	62(2)	-26(2)	-12(2)	-5(2)
C(24′)	50(2)	60(2)	47(2)	-23(1)	-4(1)	-2(1)
N(1)	30(1)	59(1)	32(1)	-3(1)	-4(1)	-7(1)
N(2)	49(1)	38(1)	37(1)	-11(1)	-5(1)	0(1)
O(1)	58(1)	107(2)	55(1)	-23(1)	-26(1)	6(1)
O(2)	64(1)	66(1)	50(1)	-21(1)	-23(1)	12(1)
O(3)	66(1)	62(1)	52(1)	-27(1)	-19(1)	11(1)
O(4)	92(2)	64(1)	56(1)	-32(1)	-20(1)	10(1)

	O(5)	62(1)	51(1)	34(1)	-5(1)	-2(1)	-9(1)
	O(6)	76(1)	43(1)	70(1)	-4(1)	32(1)	-14(1)
	O(7)	45(1)	68(1)	69(1)	-29(1)	-22(1)	13(1)
	O(8)	45(1)	35(1)	53(1)	-9(1)	-4(1)	2(1)
	O(1W)	56(1)	50(1)	51(1)	-3(1)	-12(1)	1(1)
	C(7)	68(2)	73(2)	45(2)	-12(1)	-14(1)	-12(2)
	C(8)	38(1)	51(1)	36(1)	-4(1)	-3(1)	0(1)
	C(9)	42(1)	76(2)	39(1)	-1(1)	-9(1)	-4(1)
	C(10)	38(1)	87(2)	48(2)	10(1)	-8(1)	6(1)
	C(11)	45(1)	60(2)	55(2)	9(1)	2(1)	13(1)
	C(12)	41(1)	46(1)	47(1)	0(1)	3(1)	0(1)
	C(13)	34(1)	43(1)	34(1)	2(1)	-1(1)	-4(1)
	C(14)	30(1)	44(1)	31(1)	-4(1)	-1(1)	0(1)
	C(15)	41(1)	38(1)	45(1)	0(1)	-12(1)	-7(1)
	C(16)	44(1)	43(1)	39(1)	-3(1)	-6(1)	4(1)
	C(17)	39(1)	73(2)	42(1)	-1(1)	-3(1)	-23(1)
	C(18)	41(1)	46(1)	39(1)	-4(1)	2(1)	-14(1)
	C(25)	65(2)	62(2)	51(2)	-22(1)	-9(1)	-8(1)
	C(26)	55(1)	37(1)	37(1)	-8(1)	1(1)	-2(1)
	C(27)	72(2)	41(1)	39(1)	-9(1)	-2(1)	-6(1)
	C(28)	79(2)	39(1)	43(1)	-10(1)	11(1)	1(1)
	C(29)	62(2)	45(2)	48(2)	-2(1)	7(1)	8(1)
	C(30)	58(2)	45(2)	42(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
	C(31)	54(1)	34(1)	34(1)	-4(1)	2(1)	-4(1)

C(32)	50(1)	30(1)	33(1)	-4(1)	-6(1)	0(1)
C(33)	63(2)	45(1)	54(2)	-9(1)	17(1)	-28(1)
C(34)	59(2)	38(1)	58(2)	-9(1)	-1(1)	-22(1)
C(35)	46(1)	46(1)	56(2)	-17(1)	16(1)	-11(1)
C(36)	39(1)	36(1)	53(1)	-15(1)	12(1)	-13(1)

*Paso 4. Síntesis de 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C50**).*

Una solución de **C48** (500 mg del sólido blanco espumoso de arriba, corregido para ácido *p*-toluensulfónico: 1.25 mmoles) en acetonitrilo (6 mL) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0.68 mL, 3.9 mmoles) y se dejó en agitación durante 5 minutos a 45 °C. Después de la adición de **P15** (319 mg, 1.08 mmoles), se continuó la agitación a 45 °C durante 7.25 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con agua (6 mL) y acetonitrilo (2 mL) a 45 °C. La mezcla heterogénea resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. Se agregó más agua (5 mL) y después de 30 minutos adicionales de agitación, el sólido se recolectó mediante filtración y se

lavó con una mezcla de acetonitrilo y agua (15:85, 3 x 5 mL), para proporcionar **C50** como un sólido blanco con un ligero tono rosa. Rendimiento: 605 mg, 1.02 mmoles, 82%. LCMS *m/z* 592.0♦ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 6.76 – 6.71 (m, 2H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 4.73 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 15.3, 5.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 15.3, 3.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 9.1, 6.0, 5.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 5H), 3.03 – 2.89 (m, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 4H).

*Paso 5. Síntesis del ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico (**5, ácido libre**).*

Una suspensión de **C50** (595 mg, 1.00 mmoles) en metanol (10 mL) se calentó a 45 °C y se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M; 2.01 mL, 2.01 mmoles). Después de 21 horas a 45 °C, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente; después se trató con una solución de ácido cítrico acuoso (1 M, 1 mL),

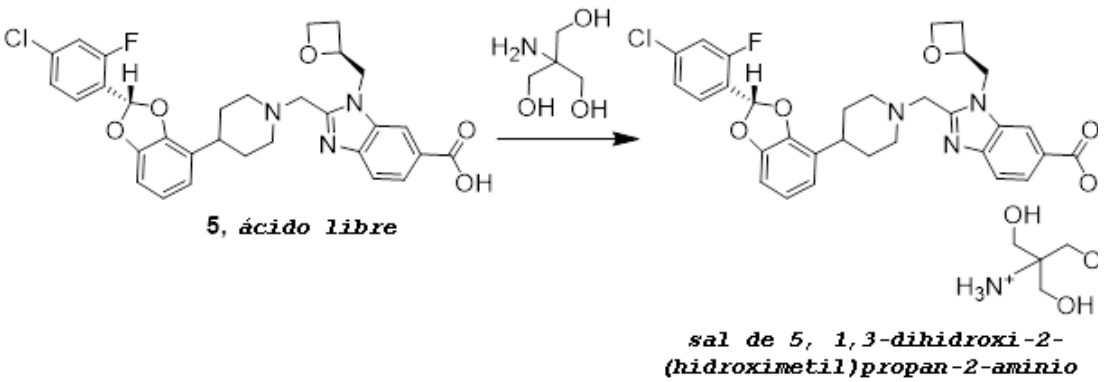
que llevó el pH de 5 a 6. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se agitó durante una hora, después de lo cual el sólido se recolectó mediante filtración. Se lavó con una mezcla de metanol y agua (1:10, 3 x 5 mL), para proporcionar un sólido (433 mg). Una porción de este material (300 mg) se agitó con una mezcla de heptano y acetato de etilo (1:3, 5 mL) a 40 °C durante una hora; después de enfriar a temperatura ambiente con agitación continua, el sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con una mezcla de heptano y acetato de etilo (3:1, 3 x 3 mL) para proporcionar **5, ácido libre**, como un sólido blanco. Rendimiento: 260 mg, 0.450 mmoles, que corresponde a 65% de toda la reacción. LCMS *m/z* 578.0♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (v br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 3H), 5.13 – 5.03 (m, 1H), 4.76 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 15.2, 2.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 9.0, 5.9, 5.8 Hz, 1H), 3.84 (AB cuartete, J_{AB} = 13.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 67.7 Hz, 2H), 3.00 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.84 br (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.28 – 2.08 (m, 2H), 1.84 – 1.65 (m, 4H).

Este material se determinó para ser de la misma

configuración absoluta como el **Ejemplo 5** anterior mediante la comparación de su actividad biológica con la de **4** y **5:** en el Ensayo 2, esta muestra **5, ácido libre** mostró una EC_{50} de 25 nM (media geométrica de 3 repeticiones). La actividad en el Ensayo 2 de las sales de amonio del **Ejemplo 4** y **Ejemplo 5** fueron >20000 nM (2 repeticiones) y 20 nM (media geométrica de 3 repeticiones), respectivamente.

Síntesis del Ejemplo 5, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio

*2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio (**5, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio**).*



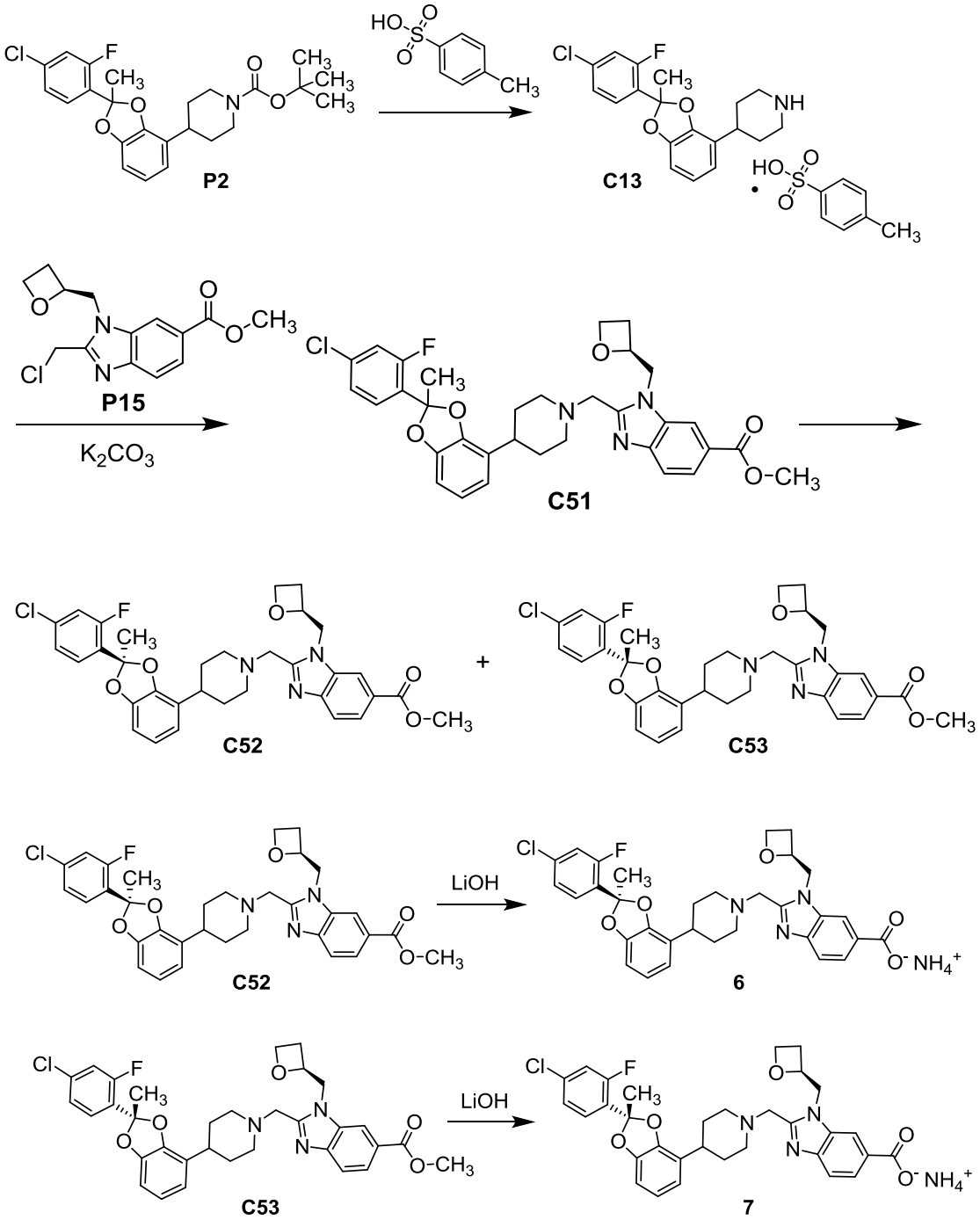
Una mezcla de **5, ácido libre** (0.50 g, 0.86

mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) se trató con una solución acuosa de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris, 1.0 M; 0.5 mL, 1.0 mmoles). Después de 20 horas, la mezcla se concentró *in vacuo* con etanol (2 x 6 mL). La mezcla se trató con etanol (4 mL). Después de agitar durante 48 horas, el sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol (2 x 10 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar **5, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio**, como un sólido blanco. Rendimiento: 410 mg, 0.586 mmoles, 68%. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8.19 (s, 1H), 7.78 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 15.3, 2.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 9.0, 6.0, 5.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.99 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.85 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 4H). mp = 168 °C a 178 °C.

Ejemplos 6 y 7

*2-({4-[(2*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-*

*1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio (**6**)* y *2-({4-[(2*S*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio (**7**)*



*Paso 1. Síntesis de 4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidina, sal de p-toluensulfonato (**C13**).*

Una solución de **P2** (150 mg, 0.335 mmoles) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (159 mg, 0.836 mmoles) en acetato de etilo (2.0 mL) se agitó a 60 °C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar **C13** como un aceite marrón, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS *m/z* 348.1♦ $[M+H]^+$.

*Paso 2. Síntesis de 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C51**).*

A una suspensión de **C13** (del paso previo; ≤0.335 mmoles) y carbonato de potasio (232 mg, 1.68 mmoles) en acetonitrilo (5.0 mL) se agregó **P15** (99.1 mg, 0.336 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 10 horas, después de lo cual se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. Después que el residuo (390 mg) se hubo combinado con el material de una reacción similar llevada a cabo utilizando **C13** (≤0.11 mmoles), se diluyó con agua (20

mL) y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1, 3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo* y se sometieron a cromatografía preparativa en capa fina (Eluente: 1:1 diclorometano / metanol), proporcionando **C51**, una mezcla de diastereómeros, como un aceite incoloro. Rendimiento combinado: 80.6 mg, 0.133 mmoles, 30% durante 2 etapas. LCMS *m/z* 606.2♦ $[M+H]^+$.

*Paso 3. Aislamiento de 2-({4-[(2*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C52**) y 2-({4-[(2*S*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C53**).*

La separación de **C51** (180 mg, 0.297 mmoles) en sus componentes diastereoméricos se llevó a cabo mediante SFC repetida [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Fase móvil: 65:35 dióxido de carbono / (etanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. El primer diastereómero de elución se designó como **C52**. Rendimiento: 61.2 mg, 0.101 mmoles, 34%. LCMS *m/z* 627.9♦ $[M+Na^+]$. Tiempo de retención: 5.03 minutos (Columna: Chiral Technologies

Chiralpak AD-3, 4.6 x 150 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: etanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: 5% al 40% de B durante 5.5 minutos, después se mantuvo a 40% de B durante 3.0 minutos; Tasa de flujo: 2.5 mL/minuto).

El segundo diastereómero de elución se designó como **C53**. Después del análisis, este material probó estar contaminado con el etil éster correspondiente; se tomó en el paso de hidrólisis (para generar **7**) como esta mezcla. Rendimiento: 40.0 mg, 66.0 µmoles, 22%. LCMS *m/z* 606.0♦ $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 5.19 minutos (Condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para **C52**).

Las estereoquímicas absolutas indicadas en el dioxolano se asignaron mediante la correlación de potencia de **7** con una muestra de **7, ácido libre** sintetizada del intermediario **P3** (ver a continuación, *Síntesis alterna del **Ejemplo 7, ácido libre***); la estereoquímica absoluta de **P3** se estableció mediante determinación de una estructura de rayos X de un solo cristal de **C8** (ver anteriormente).

*Paso 4. Síntesis de 2-({4-[(2*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio (**6**).*

Se agregó una solución de hidróxido de litio acuoso (2 M; 0.990 mL, 1.98 mmoles) a una solución de **C52** (60 mg, 99 µmoles) en una mezcla de metanol (1.0 mL) y tetrahidrofurano (1.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se agregó ácido trifluoroacético hasta que el pH de la mezcla de reacción alcanzó 7, después de lo cual se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó utilizando HPLC de fase inversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.05% hidróxido de amonio en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 29% al 49% de B), proporcionando **6** como un sólido blanco. Rendimiento: 14.4 mg. 23.6 µmoles, 24%. LCMS *m/z* 592.0♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4), picos característicos: δ 8.35 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (br dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 2H), 5.33 – 5.25 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 15.4, 2.7 Hz, 1H), 4.49 (dt, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 4.03 (AB cuartete, J_{AB} = 13.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 47.8 Hz, 2H), 3.14 (br d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.02 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.47 – 2.32 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (br m, 2H).

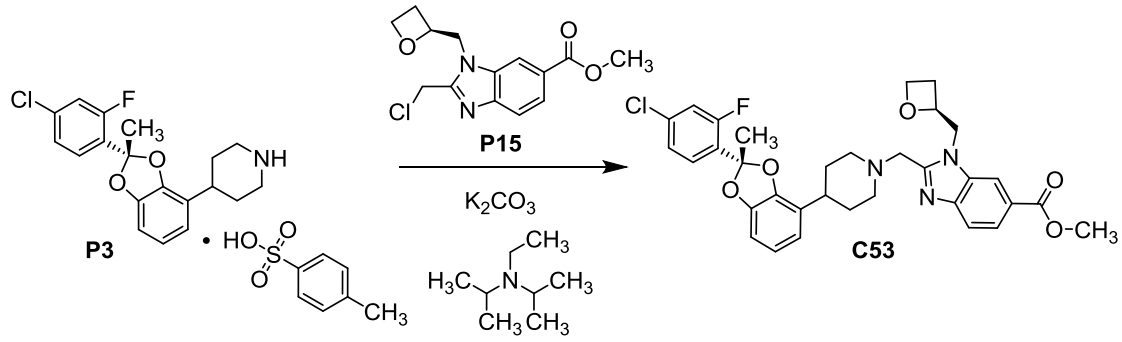
*Paso 5. Síntesis de 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de amonio (**7**).*

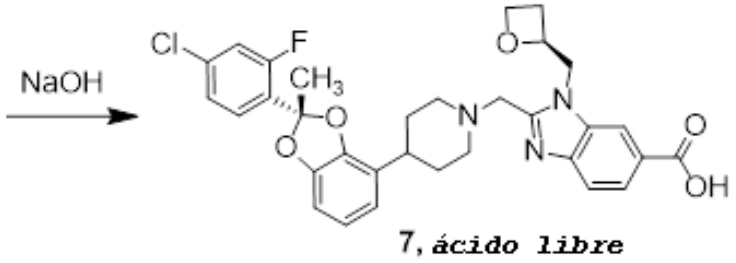
Se agregó una solución de hidróxido de litio acuoso (2 M; 0.642 mL, 1.28 mmoles) a una solución de **C53** (38.9 mg, 64.2 µmoles) en una mezcla de metanol (1.0 mL) y tetrahidrofurano (1.0 mL). Después que la reacción se hubo agitado a 20 °C durante 16 horas, se ajustó a pH 7 por la adición de ácido trifluoroacético, se concentró *in vacuo* y se purificó utilizando HPLC de fase inversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.05% hidróxido de amonio en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 0% al 80% de B), proporcionando **7** como un sólido blanco. Rendimiento: 25.1 mg, 41.2 µmoles, 64%. LCMS *m/z* 591.9♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4), picos característicos: δ 8.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (br dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.81 – 6.74 (m, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 2H), 5.33 – 5.23 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 15.4, 2.7 Hz, 1H), 4.68 – 4.61 (m, 1H), 4.48 (dt, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.05 (AB cuartete, J_{AB} = 13.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 44.1 Hz, 2H), 3.15 (br d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.03 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.87 – 2.69 (m, 2H),

2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 2H), 2.03 (br s, 3H), 2.01 – 1.77 (m, 4H).

Síntesis alterna del Ejemplo 7, ácido libre

*Ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (**7, ácido libre**)*





*Paso 1. Síntesis de 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C53**).*

Se agregó *N,N*-Diisopropiletilamina (15.1 mL, 86.9 mmoles) a una mezcla de **P3** (8.22 g, 15.8 mmoles) en acetonitrilo (185 mL); después de agitar durante 5 minutos, **P15** (4.57 g, 15.5 mmoles) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* hasta la mitad de su volumen original y la mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 50% al 100% acetato de etilo en heptano) proporcionó **C53** como un sólido blanco. Rendimiento: 8.4 g, 13.9 mmoles, 88%. LCMS *m/z* 606.1♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.82 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 6.76 – 6.72 (m, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.81 (dd, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 15.3, 2.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 8.9, 5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.02 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.86 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m,

2H).

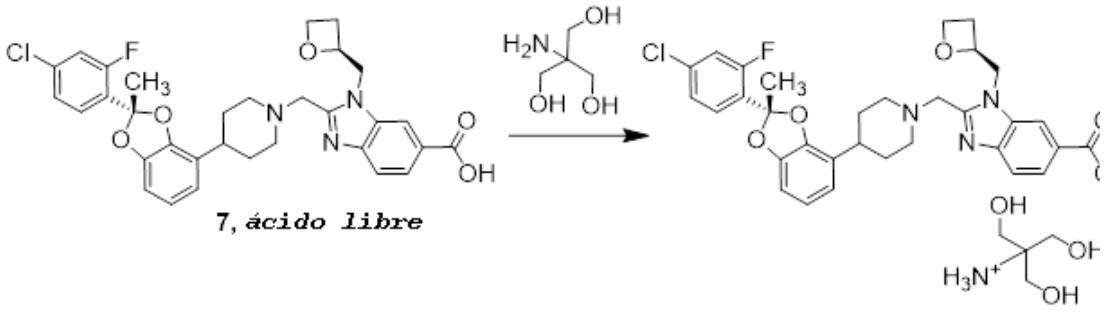
*Paso 2. Síntesis del ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico (**7, ácido libre**).*

Una mezcla de **C53** (8.40 g, 14.0 mmoles) en metanol (135 mL) se calentó a 45 °C y se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M; 27.7 mL, 27.7 mmoles). Después de 20 horas, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* hasta la mitad de su volumen original. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL) y se utilizó una solución de ácido cítrico acuoso (1 M, 15 mL) para ajustar el pH de 5 a 6. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 15 mL) y se transfirió a un embudo de separación como una solución en acetato de etilo (50 mL); el agua residual se eliminó de esta manera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se combinó con cuatro lotes preparados previamente a partir de un procedimiento similar (la cantidad de **C53** utilizada en estas reacciones fue de 987 mg, 1.63 mmoles; 1.15 g, 1.90 mmoles; 8.57 g, 14.1 mmoles; y 12.6 g, 20.8 mmoles) y se concentró *in vacuo*. El sólido pegajoso resultante se trató con acetato de etilo en heptano al 10% (500 mL).

Después de 4 horas, el sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con 10% acetato de etilo en heptano (2 x 25 mL) para proporcionar **7, ácido libre,** como un sólido blanco. Rendimiento: 29.4 g, 0.527 mmoles, 74% para las reacciones combinadas. LCMS 592.2♦ [M+H]+. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12.74 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 6.76 – 6.72 (m, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.79 (dd, J = 15.3, 7.3 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 15.2, 2.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.38 (ddd, J = 9.0, 5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.96 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.78 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.02 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.86 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H). Este material se determinó por ser de la misma configuración absoluta como el **Ejemplo 7** anterior mediante la comparación de su actividad biológica con la de **6** y **7:** en el Ensayo 2, esta muestra de **7, ácido libre** mostró una EC_{50} de 4.3 nM (media geométrica de 3 repeticiones). La actividad en el Ensayo 2 para las sales de amonio del **Ejemplo 6** y **Ejemplo 7** fueron de 2400 nM (media geométrica de 5 repeticiones) y 2.9 nM (media geométrica de 8 repeticiones), respectivamente.

Síntesis de 7S-1. Síntesis del Ejemplo 7, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio

*2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio (**7, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio**).*



7, *ácido libre*

sal de 7, 1,3-dihidroxi-2-(hidriximetil)propan-2-amini

Una mezcla de **7, ácido libre** (2.00 g, 3.38 mmoles) en tetrahidrofurano (16 mL) se trató con una solución acuosa de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris, 1.0 M; 3.55 mL, 3.55 mmoles). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se trató con etanol (30 mL). Después que esta mezcla se hubo agitado durante 23 horas, el sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 mL) para proporcionar **7, sal de 1,3-dihidroxi-2-**

(hidroximetil)propan-2-aminio como un sólido blanco. Rendimiento: 1.41 g, 1.98 mmoles, 59%. LCMS *m/z* 592.3♦ $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.33 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81 – 6.72 (m, 3H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.76 (dd, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.63 (br d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 8.9, 5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.01 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.86 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.5 – 2.41 (m, 1H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.83 – 1.64 (m, 4H). mp = 175 °C a 180 °C.

Síntesis de 7S-2. Síntesis alternativa del Ejemplo 7, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio

Una solución 3.3 M de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propandiol (1.0 equiv., 1.93 L) en agua se agregó a una solución de **7, ácido libre** (3.74 kg) en isopropanol (20 L) a 65°C. Se agregó isopropanol adicional (19 L) seguido por metanol (19 L) mientras que la temperatura se mantenía a 65°C. La mezcla se enfrió lentamente a 45°C durante 2 horas y después se mantuvo a 45°C durante al menos 12 horas. La mezcla después se enfrió a 5°C durante 3 horas y después se mantuvo a 5°C durante al menos 3 horas. La mezcla después se filtró y el sólido se recolectó lavado con acetato de

etilo (2 x 10 mL) para proporcionar **7, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio** como un sólido blanco (rendimiento: 3.64 kg, 80.9%). Se obtuvieron los datos de LCMS y ^{1}H NMR, los cuales fueron sustancialmente los mismos que los de la Síntesis de **7S-1** mostrada anteriormente.

Adquisición de datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para la Forma I del Ejemplo 7, sal de *1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio*

El sólido blanco de la sal tris del Ejemplo 7 (de la **Síntesis de 7S-1** y **Síntesis de 7S-2**) se sometió a un análisis de PXRD y se encontró que era un material cristalino (que se designó como la Forma I de esta *forma de cristal anhidro)*. Se llevó a cabo el análisis de difracción de rayos X en polvo utilizando un difractómetro Bruker AXS D8 Endeavor equipado con una fuente de radiación de Cu. La ranura de divergencia se ajustó a 15 mm de iluminación continua. La radiación difractada se detectó mediante un detector ocular PSD-Lynx, con la abertura PSD del detector ajustada a 2.99 grados. El voltaje y amperaje del tubo de rayos X se ajustaron a 40 kV y 40 mA respectivamente. Los datos se recolectaron a la longitud de onda de Cu (CuK_{α} = 1.5418 λ) en el goniómetro Teta-Teta de 3.0 a 40.0 grados

2-Teta utilizando un tamaño de paso de 0.01 grados y un tiempo de paso de 1.0 segundo. La pantalla anti-dispersión se ajustó una distancia fija de 1.5 mm. Las muestras se hicieron girar durante la recolección de datos. Las muestras se prepararon al colocarlas en un soporte de silicona de muestras de bajo fondo y se hicieron girar durante la recolección. Los datos se recolectaron utilizando el software DIFFRAC Plus y el análisis se realizó mediante el software EVA diffract plus. El archivo de datos de PXRD no se procesó antes de la búsqueda del pico. Al utilizar el algoritmo de búsqueda del pico en el software EVA, los picos que se seleccionaron con un valor de umbral de 1 se utilizaron para hacer las asignaciones preliminares del pico. Para garantizar la validez, los ajustes se hicieron de modo manual; el resultado de asignaciones automatizadas se verificó visualmente y las posiciones del pico se ajustaron al máximo pico. Los picos con una intensidad relativa de ≥ 3% se eligieron en general. Normalmente, los picos que no se resolvieron o fueron consistentes con el ruido no se seleccionaron. Un error normalmente asociado con la posición del pico a partir del PXRD se establece en la USP hasta +/- 0.2° 2-Teta (USP-941). Se observó de modo consistente un patrón de difracción y se proporciona en la Figura 1. Una lista de

picos de difracción expresada en términos del grado 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de ≥ 3.0% de un PXRD a partir de una muestra obtenida por la síntesis de 7S-2 se proporcionó en lo anterior en la Tabla XI.

Tabla X1

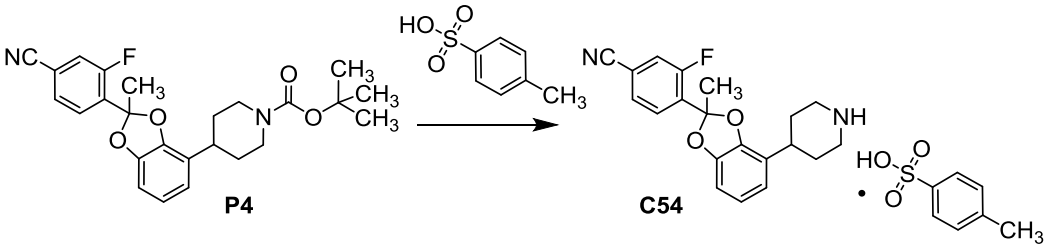
Ángulo (2 teta)	Intensidad Relativa (%)
3.7	74.3
7.3	83.3
8.1	12.5
8.5	6.5
10.1	6.6
13.6	3.5
14.7	49.8
15.2	7.9
15.5	28.7
15.9	18.3
16.9	60.8
17.4	26.3
17.7	11.4
17.9	13.5
18.9	75.4
19.7	18.7
20.2	100.0
20.9	24.8
21.5	14.8

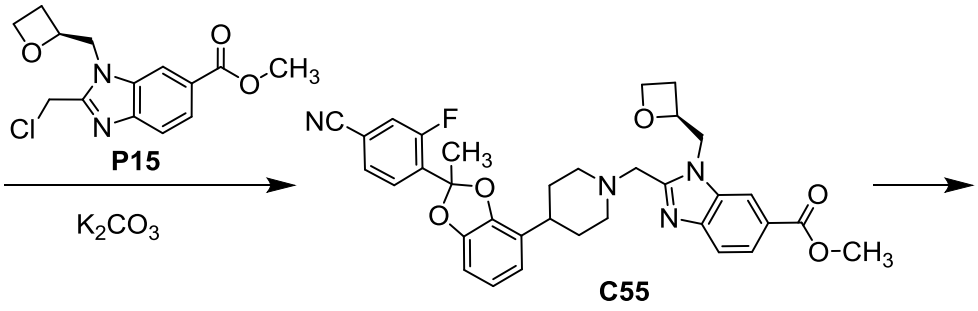
22.2	31.7
22.9	10.1
23.5	34.6
23.7	8.2
24.4	6.5
24.9	8.7
25.2	6.4
25.9	14.7
26.4	48.6
26.7	12.5
27.5	15.8
27.9	6.1
28.3	10.5
29.5	15.5
29.8	12.6
30.2	12.1
30.9	3.4
31.7	16.4
33.3	17.2
34.0	14.9
35.8	4.8

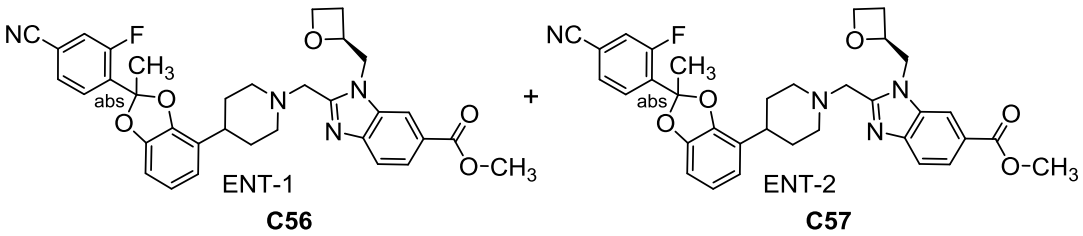
37.5	3.2
38.6	5.3

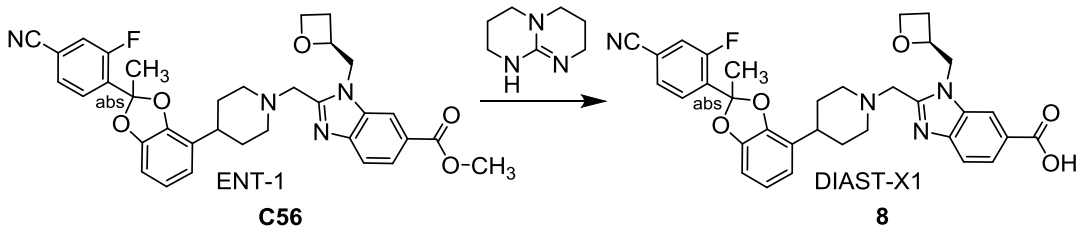
Ejemplos 8 y 9

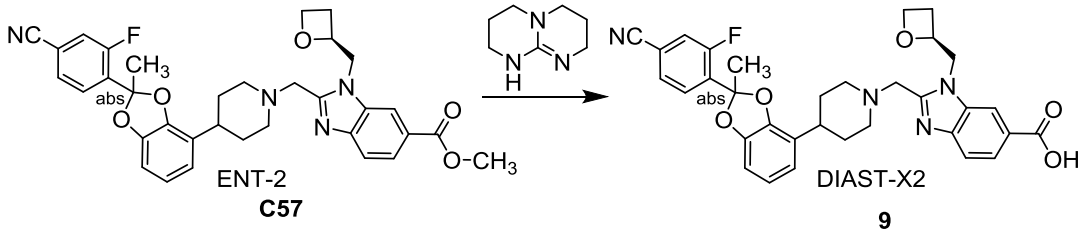
*Ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X1 (**8**) [de **C56**]; y ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2 (**9**) [de **C57**]*











Paso 1. Síntesis de 3-fluoro-4-[2-metil-4-(piperidin-4-il)-1,3-benzodioxol-2-il]benzonitrilo, sal de p*-toluensulfonato (**C54**).*

A una solución de **P4** (161 mg, 0.367 mmoles) en acetato de etilo (8 mL) se agregó ácido *p*-toluensulfónico (158 mg, 0.919 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas. El retiro del solvente *in vacuo* proporciona **C54** como una goma amarillo oscuro; este material se tomó directamente en el siguiente paso.

*Paso 2. Síntesis de 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C55**).*

A una solución de **C54** (del paso previo; ≤0.367 mmoles) en acetonitrilo (3.7 mL) se agregó carbonato de potasio (219 mg, 1.58 mmoles), seguido por **P15** (115 mg, 0.390 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 20 horas, después de lo cual se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (3 x 10 mL) y los filtrados combinados se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo de 0% al 100%) proporcionó **C55** como un aceite amarillo oscuro. Rendimiento: 191.0 mg, 0.320 mmoles, 87% durante 2 etapas. LCMS *m/z* 619.1 [M+Na^+].

*Paso 3. Aislamiento de 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, ENT-1 (**C56**) y 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, ENT-2 (**C57**).*

La separación de **C55** (191 mg, 0.320 mmoles) en sus componentes estereoisoméricos en el dioxolano se llevó a cabo mediante SFC [Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 µm; Fase móvil: 3:2 dióxido de carbono / 2-propanol].

El primer isómero de elución, obtenido como una goma blanca, se designó como ENT-1 (**C56**). Rendimiento: 114 mg; este material contenía etanol residual. LCMS *m/z* 597.1 $[M+H]^+$. Tiempo de retención 4.40 minutos (Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD-3, 4.6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: 2-propanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: 5% al 40% de B durante 4.5 minutos, después se mantuvo a 40% de B durante 2.5 minutos; Tasa de flujo: 2.8 mL/minuto).

El segundo isómero de elución se purificó de nuevo utilizando SFC [Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 µm; Fase móvil: 55:45 dióxido de carbono / (2-propanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)], para proporcionar una goma incolora que se designó como ENT-2 (**C57**). Rendimiento: 50 mg, 83.8 µmoles, 26%. LCMS *m/z* 597.1 $[M+H]^+$. Tiempo de retención 4.74 minutos (Condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para **C56**).

*Paso 4. Síntesis del ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X1 (**8**) [de **C56**].*

Una solución de **C56** (114 mg, 0.191 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se trató con una solución acuosa de 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina (0.97 M,

394 µL, 0.382 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Se agregó la mayoría de la solución acuosa de 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina (0.97 M, 394 µL, 0.382 mmoles) y la agitación continuó durante 6 horas, después de lo cual el pH se ajustó con cuidado de 7 a 8 por la adición de ácido clorhídrico 1 M. Después de la eliminación de los compuestos volátiles *in vacuo*, la purificación se llevó a cabo utilizando HPLC de fase inversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.05% hidróxido de amonio en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 30% al 50% de B) para proporcionar **8** como un sólido blanco. Rendimiento: 22.2 mg, 38.1 µmoles, 20%. LCMS *m/z* 583.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 8.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 2H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 4.49 (dt, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.96 (AB cuartete, J_{AB} = 13.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 41.2 Hz, 2H), 3.06 (br d, *J* = 11 Hz, 1H), 2.95 (br d, *J* = 11 Hz, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.71 (tt, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 2.61 – 2.50 (m, 1H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.95 – 1.72 (m, 4H).

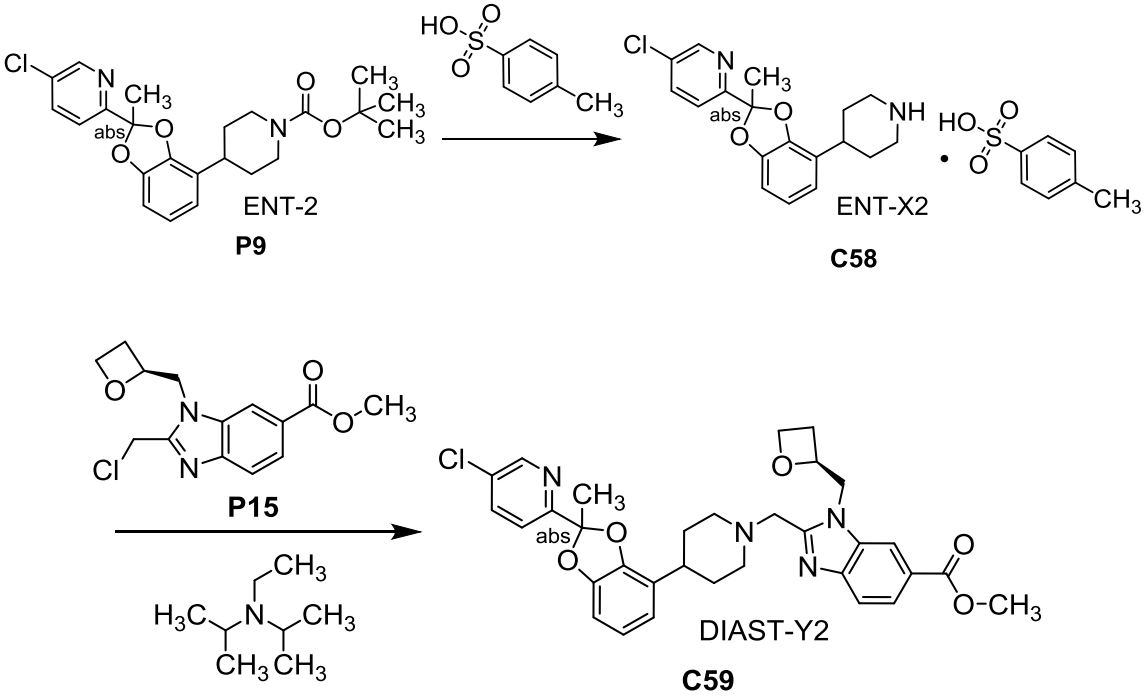
*Paso 5. Síntesis del ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2 (**9**) [de **C57**].*

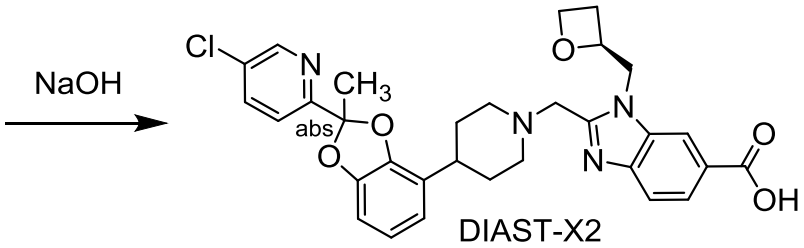
Una solución de **C57** (50 mg, 84 µmoles) en acetonitrilo (10 mL) se trató con una solución acuosa de 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina (0.97 M; 173 µL, 0.168 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 16 horas, después de lo cual se agregó una cantidad adicional de una solución acuosa de 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina (0.97 M; 173 µL, 0.168 mmoles) y la agitación continuó a 25 °C durante 29 horas. La mezcla de reacción después se ajustó con cuidado a un pH de 7 a 8 por la adición de ácido clorhídrico 1 M; la mezcla resultante se concentró *in vacuo* y se sometió a HPLC de fase inversa (Columna: Xtimate™ C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.05% hidróxido de amonio en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 27% al 67% de B), proporcionando **9** como un sólido blanco. Rendimiento: 18.0 mg, 30.9 µmoles, 37%. LCMS *m/z* 583.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.36 – 8.33 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H),

6.83 – 6.76 (m, 1H), 6.76 – 6.71 (m, 2H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 4.73 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 15.3, 2.7 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.50 (dt, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.02 (AB cuartete, J_{AB} = 13.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 48.2 Hz, 2H), 3.13 (br d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.01 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.89 – 2.78 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.07 (br s, 3H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.83 (m, 2H).

Ejemplo 10

*Ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2 (**10**) [de **P9**]*





DIAST-X2

10

Paso 1. Síntesis de 5-cloro-2-[2-metil-4-(piperidin-4-il)-1,3-benzodioxol-2-il]piridina, ENT-X2, sal de p*-toluensulfonato (**C58**) [de **P9**].*

Una solución de **P9** (228 mg, 0.529 mmoles) en acetato de etilo (2.7 mL) se trató con ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (116 mg, 0.610 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. Después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual el precipitado se recolectó mediante filtración y se enjuagó con una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:1, 2 x 20 mL) para proporcionar **C58** como un sólido blanco. Rendimiento: 227 mg, 0.451 mmoles, 85%. LCMS *m/z* 331.0♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.61 – 8.46 (br m, 1H), 8.35 – 8.18 (br m, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz,

2H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.72 (pentete, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.45 – 3.27 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3.10 – 2.91 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 – 1.80 (m, 4H).

*Paso 2. Síntesis de 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, DIAST-Y2 (**C59**) [de **P9**].*

Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.234 mL, 1.34 mmoles) a una solución de **C58** (225 mg, 0.447 mmoles) en acetonitrilo (2.2 mL). Después que esta mezcla se hubo agitado durante 5 minutos a 45 °C, **P15** (120 mg, 0.407 mmoles) se agregó y la agitación continuó a 45 °C durante 16 horas, después de lo cual **P15** (11 mg, 37 µmoles) se agregó de nuevo. Después de 3 horas adicionales de agitación, la mezcla de reacción se trató con agua (2.5 mL) y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó más agua (5 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas, después de lo cual el sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con una mezcla de acetonitrilo y agua (15:85, 3 x 5 mL) para proporcionar **C59** como un sólido blanquecino (252 mg). Este material contenía algo de *N,N*-diisopropiletilamina por el análisis ^{1}H NMR y se tomó directamente para el siguiente paso. LCMS *m/z* 589.1♦

$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 8.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 1H), 6.74 – 6.66 (m, 2H), 5.28 – 5.19 (m, 1H), 4.75 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 15.3, 3.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 4.41 (ddd, *J* = 9.1, 5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.07 – 2.89 (m, 2H), 2.81 – 2.69 (m, 2H), 2.53 – 2.41 (m, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.93 – 1.74 (m, 4H).

*Paso 3. Síntesis del ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2 (**10**) [de **P9**].*

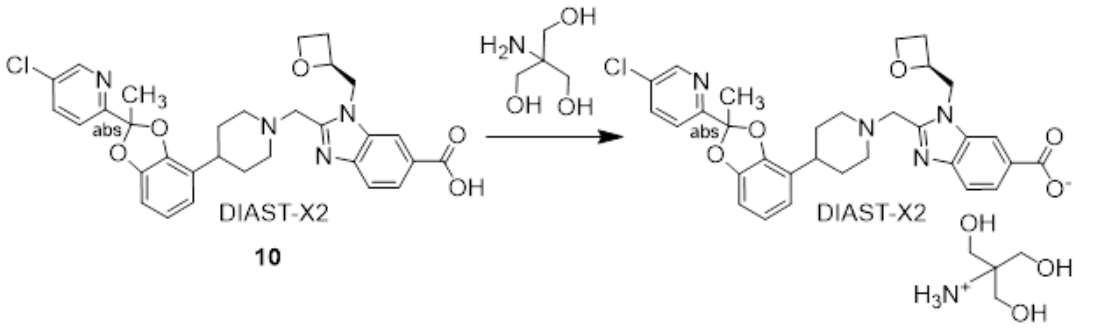
Una suspensión de **C59** (del paso previo; 250 mg, ≤0.407 mmoles) en metanol (2 mL) se calentó a 40 °C, después de lo cual se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M; 0.81 mL, 0.81 mmoles). Después de 17 horas, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el pH se ajustó de 5 a 6 con una solución de ácido cítrico acuoso 1 M. La mezcla resultante se diluyó con agua (2 mL), se agitó durante 2 horas y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL); las capas

orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar un sólido espumoso. Este material se tomó en una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:1, 4 mL), se calentó a 50 °C y después se dejó enfriar y se agitó durante la noche. La filtración proporcionó **10** como un sólido blanco. Rendimiento: 179 mg, 0.311 mmoles, 76% durante 2 etapas. LCMS *m/z* 575.1♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (br s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 – 6.72 (m, 3H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 4.77 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, componente de patrón ABX, *J* = 15.2, 2.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 9.0, 5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.85 (AB cuartete, J_{AB} = 13.6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 71.5 Hz, 2H), 3.01 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.85 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.29 – 2.10 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.81 – 1.64 (m, 4H).

Las síntesis de 10S-1. Síntesis del Ejemplo 10, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio

Síntesis de 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-

*metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio, DIAST-X2 (**10, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio**) [de **P9**].*



sal de 10, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio

Una mezcla de **10** (1.54 g, 2.68 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con una solución acuosa de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris, 1.0 M; 2.81 mL, 2.81 mmoles). Después de 24 horas, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* con etanol (2 x 50 mL). El residuo se trató con etanol (15 mL). Después de agitar durante 20 horas, el sólido se recolectó mediante filtración se lavó con etanol frío (5 mL) para proporcionar **10, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.41 g, 2.03 mmoles, 76%. LCMS *m/z* 575.3♦ $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.00 (dd, J =

8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 – 6.73 (m, 3H), 5.13 – 5.07 (m, 1H), 4.74 (dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 15.3, 2.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.43 (m, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 9.0, 5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.01 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.86 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.82 – 1.66 (m, 4H). mp = 184 °C a 190 °C.

Síntesis de 10S-2. Síntesis alternativa del Ejemplo 10, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio

Una mezcla de **10** (8.80 gm, 15.3 mmoles) en 2-metiltetrahidrofurano (90 ml) se concentró *in vacuo* en un evaporador giratorio, en un maño maría a 37°C, para reducir el volumen total a ~54 ml. Se agregó isopropanol (90ml) a la mezcla y después se concentró de nuevo la mezcla resultante a un volumen de ~54 ml. Se agregó isopropanol (135 ml) a la mezcla, seguido por la adición de tris amina acuosa (3M; 5.0ml, 0.98 equiv.). La mezcla/solución resultante se agitó a temperatura ambiente; y se comenzó a formar un sólido precipitado a los ~15 min. La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 5 hr

adicionales. La mezcla/suspensión resultante se enfrió a 0°C y la suspensión enfriada se agitó durante aproximadamente otras 2 hr. La suspensión se filtró y lavó con isopropanol frío (3 x 15 ml). El sólido recolectado se dejó secar al aire en el embudo de recolección durante aproximadamente 90 min y después se transfirió al horno de vacío de secado durante la noche. Después de ~16 hr a 50°C/23 en vacío con Hg (con una ligera purga de nitrógeno), se obtuvieron 8.66 gm de **10, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio** como un sólido blanco; 99.8 % de área por UPLC (rendimiento: 12.5 mmoles, 81%). Se obtuvieron los datos de LCMS y ^{1}H NMR los cuales fueron sustancialmente los mismos como los de las síntesis 1**0S-1** mostradas anteriormente.

Adquisición de datos de difracción de rayos X en polvo(PXRD) para la Forma A del Ejemplo 10, sal de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio (también conocida como la Forma A de un ácido de una sal tris anhidra del compuesto del Ejemplo 10)

El sólido blanco de la sal tris del Ejemplo 10 (de las **Síntesis 10S-1** y las **Síntesis 10S-2**) se sometió a un análisis de PXRD y se encontró que era un material cristalino (que se designó como la Forma A). El análisis de

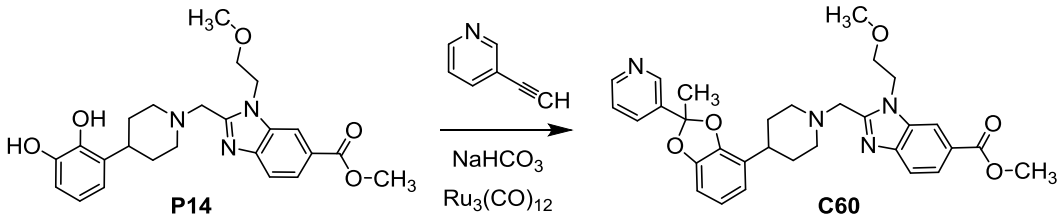
difracción de rayos X en polvo se llevó a cabo utilizando un difractómetro Bruker AXS D8 Endeavor equipado con una fuente de radiación de Cu. La muesca de divergencia se ajustó a 15 mm de iluminación continua. La radiación difractada se detectó mediante un detector ocular PSD-Lynx, con la abertura PSD del detector ajustada a 2.99 grados. El voltaje y amperaje del tubo de rayos X se ajustaron a 40 kV y 40 mA respectivamente. Los datos se recolectaron a la longitud de onda de Cu (CuK_{α} = 1.5418 λ) en el goniómetro Teta-Teta de 3.0 a 40.0 grados 2-Teta utilizando un tamaño de paso de 0.01 grados y un tiempo de paso de 1.0 segundos. La pantalla anti-dispersión se ajustó una distancia fija de 1.5 mm. Las muestras se hicieron girar durante la recolección de datos. Las muestras se prepararon al colocarlas en un soporte de silicona de muestras de bajo fondo y se hicieron girar durante la recolección. Los datos se recolectaron utilizando el software Bruker DIFFRAC Plus y el análisis se realizó mediante el software EVA diffract plus. El archivo de datos de PXRD no se procesó antes de la búsqueda del pico. Al utilizar el algoritmo de búsqueda del pico en el software EVA, los picos que se seleccionaron con un valor de umbral de 1 se utilizaron para hacer las asignaciones preliminares del pico. Para garantizar la validez, los ajustes se hicieron de modo manual; el

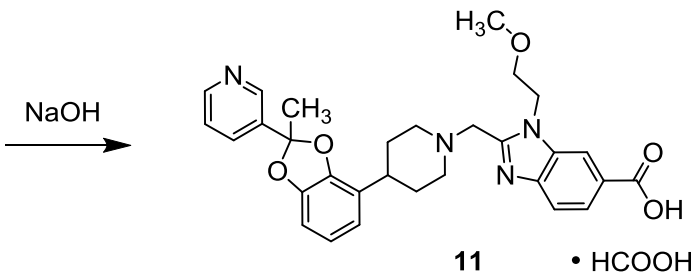
resultado de asignaciones automatizadas se verificó visualmente y las posiciones del pico se ajustaron al máximo pico. Los picos con una intensidad relativa de ≥ 3% se eligieron en general. Normalmente, los picos que no se resolvieron o fueron consistentes con el ruido no se seleccionaron. Un error normalmente asociado con la posición del pico a partir del PXRD se establece en la USP hasta +/- 0.2° 2-Teta (USP-941). Una lista de picos de difracción expresada en términos del grado 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de ≥ 3.0% de un PXRD a partir de una muestra obtenida por Síntesis 10S-2 se proporciona en lo anterior en la Tabla X2.

Tabla X2

Ángulo (2 theta)	**Intensidad Relativa (%)**
3.9	18.4
7.7	36.3
8.1	10.4
8.7	3.4
10.2	4.1
14.6	5.8
15.2	30.1
15.7	45.5
16.0	31.3
16.8	8.7
17.6	86.0
19.2	46.6
19.5	25.4
19.8	31.4
20.2	25.0

21.1	100.0
21.4	40.2
22.2	37.0
23.0	19.8
24.3	43.0
25.0	9.9
26.0	15.8
27.3	35.3
28.2	14.1
29.3	19.7
29.8	11.7
31.6	9.3
32.8	6.0
34.0	14.4
34.5	12.1
35.4	3.0
36.5	4.1





Esta secuencia sintética completa se llevó a cabo en un formato de biblioteca.

*Paso 1. Síntesis de 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(piridin-3-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C60**).*

Una mezcla de **P14** (44 mg, 100 µmoles) y 3-etinilpiridina (21 mg, 200 µmoles) en tolueno (800 µL) se trató con bicarbonato de sodio (100 µmoles), seguido por dodecacarbonilo de trirrutenio (6 mg, 9 µmoles). El frasco de reacción entonces se tapó y se agitó a 120 °C durante 16 horas. El retiro del solvente utilizando un concentrador Speedvac® proporcionó **C60**, el cual se tomó directamente en el siguiente paso.

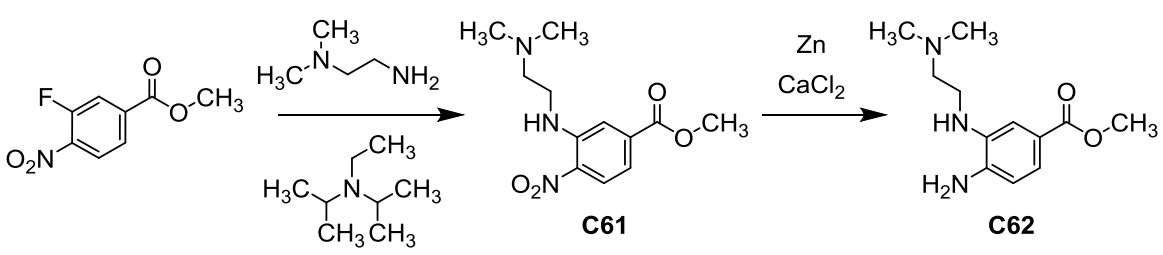
*Paso 2. Síntesis del ácido 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(piridin-3-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, sal de formiato. (**11**).*

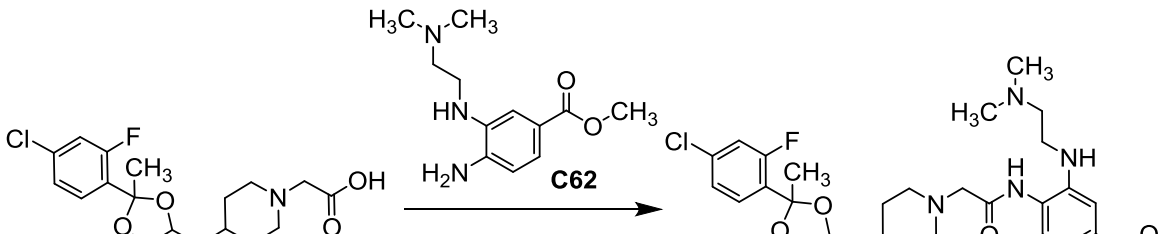
Una solución acuosa de hidróxido de sodio (1.0 M; 200 µL, 200 µmoles) se agregó a una solución de **C60** (del paso previo, ≤100 µmoles) en una mezcla de metanol (400 µL) y tetrahidrofurano (400 µL). El frasco de reacción se tapó

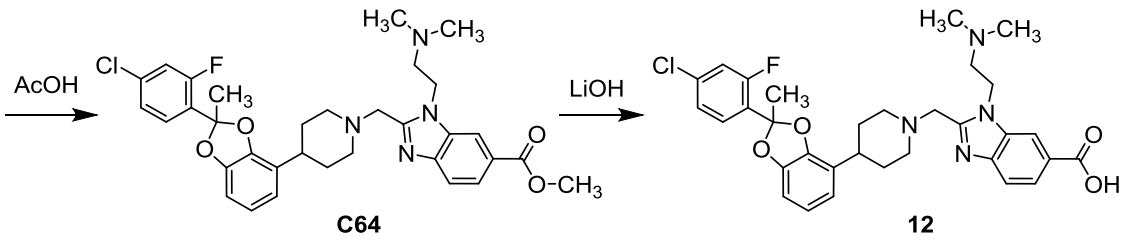
y agitó a 80 °C durante 16 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se evaporó utilizando un concentrador Speedvac® y se purificó utilizando HPLC de fase inversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0.225% en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 12% al 52% de B) para proporcionar **11**. Rendimiento: 2.2 mg, 4.2 µmoles, 4% durante 2 etapas. LCMS *m/z* 529 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 2.47 minutos (Columna: Waters XBridge C18, 2.1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: 0.0375% ácido trifluoroacético en agua; Fase móvil B: 0.01875% ácido trifluoroacético en acetonitrilo; Gradiente: 1% al 5% de B durante 0.6 minutos; 5% al 100% de B durante 3.4 minutos; Tasa de flujo: 0.8 mL/minuto).

Ejemplo 12

*Ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (**12**)*







Esta secuencia sintética completa se llevó a cabo en formato de biblioteca.

*Paso 1. Síntesis de 3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4-nitrobenzoato de metilo (**C61**).*

El 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (solución 0.2 M en *N*,*N*-dimetilformamida; 1 mL, 200 µmoles) se trató con *N*,*N*-dimetiletan-1,2-diamina (18 mg, 200 µmoles) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (78 mg, 600 µmoles). El frasco de reacción entonces se tapó y se agitó a 50 °C durante 16 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se evaporó

utilizando un concentrador Speedvac® para proporcionar **C61**. Este material se tomó directamente para el siguiente paso.

*Paso 2. Síntesis de 4-amino-3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}benzoato de metilo (**C62**).*

Se activó polvo de zinc utilizando ácido clorhídrico diluido. Se agregó metanol (2 mL) a **C61** (del paso previo, ≤200 µmoles), seguido por una solución acuosa de cloruro de calcio (1.0 M; 200 µL, 200 µmoles) y el polvo de zinc activado (130 mg, 2.0 mmoles). El frasco de reacción se tapó y agitó a 70 °C durante 16 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró utilizando un concentrador Speedvac® y el residuo se tomó en agua (2 mL) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron utilizando un concentrador Speedvac® para proporcionar **C62** (estimado para ser de 150 µmoles), el cual se utilizó directamente en el siguiente paso.

*Paso 3. Síntesis de 4-[({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acetil)amino]-3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}benzoato de metilo (**C63**).*

El compuesto **P10** (41 mg, 100 µmoles) se agregó a

C62 (del paso previo, aproximadamente 150 µmoles) y la mezcla se trató con una solución de 1-óxido de 2-hidroxipiridina con *N*,*N*-dimetilacetamida y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0.1 M en cada una; 1 mL, 100 µmoles de cada una). Después se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (39 mg, 300 µmoles) y el frasco de reacción se tapó y agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción después se concentró utilizando un concentrador Speedvac® y se purificó utilizando cromatografía preparativa en capa fina para proporcionar **C63**, el cual se adelantó directamente para el siguiente paso.

*Paso 4. Síntesis de 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C64**).*

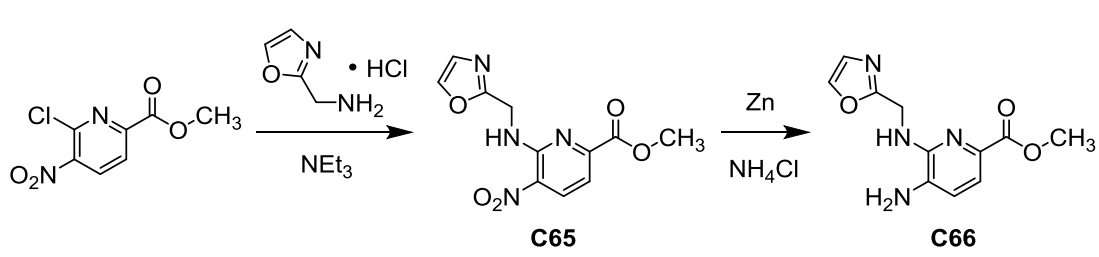
Una mezcla de ácido acético (500 µL) y **C63** (del paso previo, ≤100 µmoles) se agitó en un frasco tapado a 150 °C durante 2 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se evaporó utilizando un concentrador Speedvac®. El **C64** resultante se adelantó directamente para el siguiente paso.

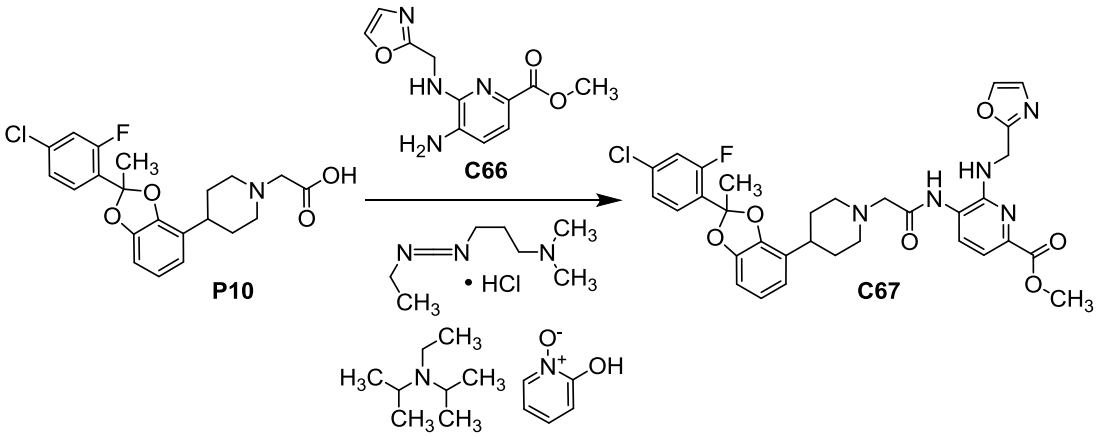
*Paso 5. Síntesis del ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (**12**).*

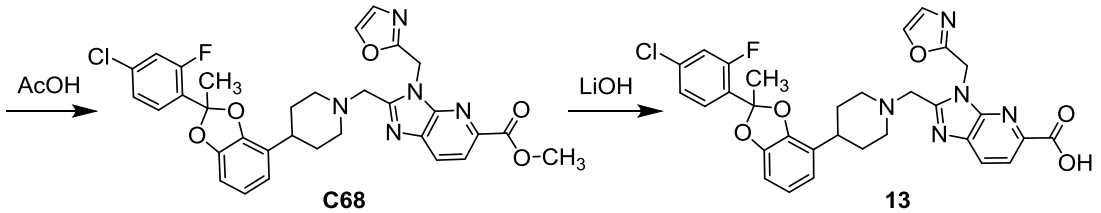
Una solución de **C64** (del paso previo, ≤100 µmoles) en etanol (500 µL) se trató con una solución acuosa de hidróxido de litio (2.0 M; 500 µL, 1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas en un frasco sellado. Después que pH de la mezcla se hubo ajustado a 7 por la adición de ácido clorhídrico 1.0 M, la mezcla resultante se concentró utilizando un concentrador Speedvac® y después se purificó mediante HPLC de fase inversa [Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua (pH 10); Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 25% al 65% de B] para proporcionar **12**. Rendimiento: 7.0 mg, 12 µmoles, 12% durante 3 etapas. LCMS *m/z* 593 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 2.45 minutos (Columna: Waters XBridge C18, 2.1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.0375% en agua; Fase móvil B: 0.01875% ácido trifluoroacético en acetonitrilo; Gradiente: 10% al 100% de B durante 4.0 minutos; Tasa de flujo: 0.8 mL/minuto).

Ejemplo 13

*Ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxílico (**13**)*







Paso 1. Síntesis de 6-[(1,3-oxazol-2-

*ilmetil)amino]-5-nitropiridin-2-carboxilato de metilo (**C65**).*

Se agregó trietilamina (532 mg, 5.26 mmoles) a una suspensión de 1-(1,3-oxazol-2-il)metanamina, sal de clorhidrato (236 mg, 1.75 mmoles) y 6-cloro-5-nitropiridin-2-carboxilato de metilo (386 mg, 1.78 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL). Después que la reacción se hubo agitado a 25 °C durante 14 horas, se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*; la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% al 5% metanol en diclorometano) proporcionó **C65** como un sólido amarillo. Rendimiento: 310 mg, 1.11 mmoles, 63%. LCMS *m/z* 278.7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.69 – 8.61 (br m, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H).

El resto de esta secuencia sintética se llevó a cabo en formato de biblioteca.

*Paso 2. Síntesis de 5-amino-6-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)amino]piridin-2-carboxilato de metilo (**C66**).*

Una solución de cloruro de amonio acuoso (5.0 M; 400 µL, 2.0 mmoles), seguido por zinc activado (131 mg, 2.0 mmoles), se agregó a una solución de **C65** (56 mg, 200 µmoles) en metanol (2.0 mL). El frasco de reacción entonces se tapó y se agitó a 30 °C durante 16 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró utilizando un concentrador Speedvac®, después se mezcló con agua (1.0 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 1.0 mL); las capas orgánicas combinadas se evaporaron utilizando un concentrador Speedvac® para proporcionar **C66**, el cual se tomó directamente en el siguiente paso.

*Paso 3. Síntesis de 5-[({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acetil)amino]-6-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)amino]piridin-2-carboxilato de metilo (**C67**).*

Una mezcla de **P10** (81 mg, 200 µmoles) y **C66** (del paso previo, ≤200 µmoles) se mezcló con *N*,*N*-dimetilacetamida y después se trató con *N*,*N*-diisopropiletilamina (100 µL, 600 µmoles). Se agregó una solución que contenía clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0.24 M) y 1-óxido de 2-hidroxipiridina (0.1 M) en *N*,*N*-dimetilacetamida (1.0 mL, que contenía 240 µmoles de clorhidrato de-[3-

(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 100 µmoles de 1-óxido de 2-hidroxipiridina) y el frasco de reacción se tapó y agitó a 50 °C durante 16 horas. Entonces los compuestos volátiles se eliminaron utilizando un concentrador Speedvac® y el residuo se sometió a cromatografía preparativa en capa fina para proporcionar **C67**, el cual se adelantó directamente al siguiente paso.

*Paso 4. Síntesis de 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo (**C68**).*

Una mezcla de ácido acético (1.0 mL) y **C67** (del paso previo, ≤200 µmoles) se agitó a 150 °C durante 2 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se evaporó utilizando un concentrador Speedvac®. El **C68** resultante se utilizó directamente en el siguiente paso.

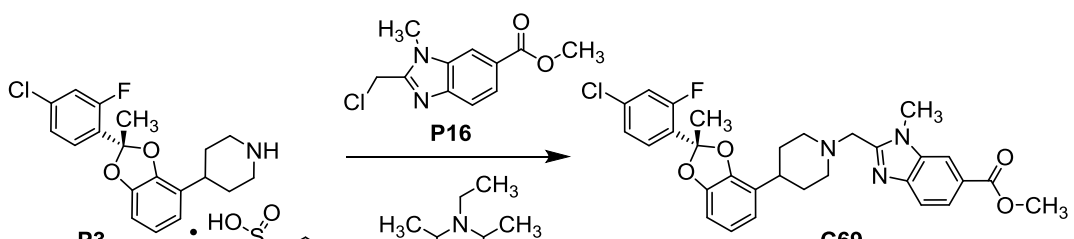
*Paso 5. Síntesis del ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (**13**).*

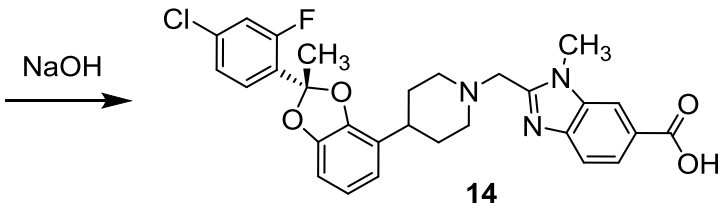
Se agregó una solución de hidróxido de litio acuoso (2.0 M; 1.0 mL, 2.0 mmoles) a una mezcla de **C68** (del

paso previo, ≤200 µmoles) en tetrahidrofurano (1.0 mL). Después de la adición de metanol (500 µL), el frasco de reacción se tapó y agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de la eliminación de los compuestos volátiles utilizando un concentrador Speedvac®, sulfóxido de dimetilo (1.0 mL) se agregó y el pH se ajustó de 7 a 8 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se purificó utilizando HPLC de fase inversa [Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua (pH 10); Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 24% al 64% de B] para proporcionar **13**. Rendimiento: 3.9 mg, 6.5 µmoles, 3% durante 4 pasos. LCMS *m/z* 604 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 3.14 minutos (Columna: Waters XBridge C18, 2.1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: 0.0375% ácido trifluoroacético en agua; Fase móvil B: 0.01875% ácido trifluoroacético en acetonitrilo; Gradiente: 1% al 5% de B durante 0.6 minutos; 5% al 100% de B durante 3.4 minutos; Tasa de flujo: 0.8 mL/minuto).

Ejemplo 14

*Ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (**14**)*





14

*Paso 1. Síntesis de 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C69**).*

Se agregó *N,N*-Diisopropiletilamina (683 µL, 3.92 mmoles), a una mezcla de **P3** (680 mg, 1.31 mmoles) en acetonitrilo (5.2 mL); esto se dejó en agitación durante 5 minutos a 45 °C, después de lo cual se agregó **P16** (319 mg, 1.34 mmoles). La agitación continuó a 45 °C durante 2.75 horas y después se agregó agua (6 mL) antes de dejar que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con una mezcla de acetonitrilo y agua (1:4, 3 x 5 mL) para proporcionar **C69** como un sólido blanco. Rendimiento: 635 mg, 1.15 mmoles,

88%. LCMS *m/z* 550.1♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.15 – 8.12 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 6.79 – 6.73 (m, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 2H), 2.04 (br s, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 4H).

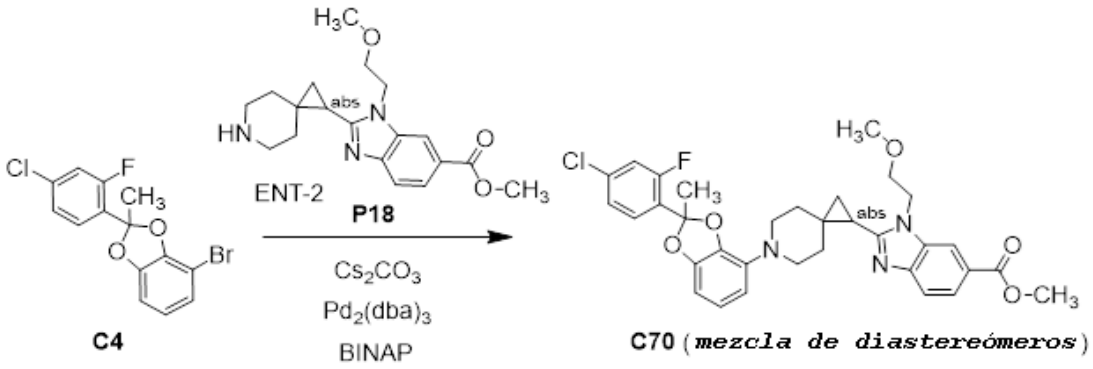
*Paso 2. Síntesis del ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico (**14**).*

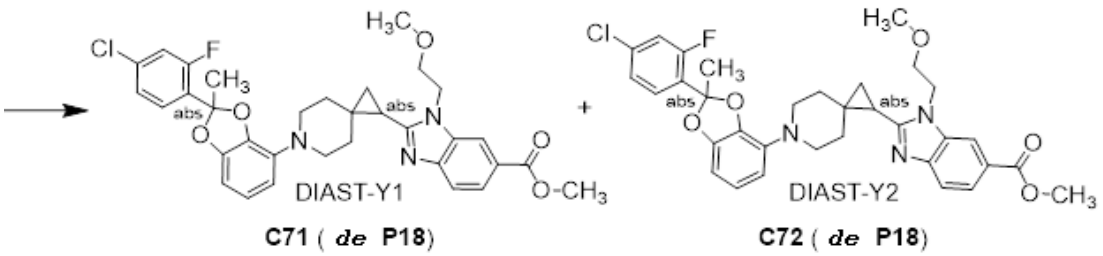
Una mezcla de **C69** (600 mg, 1.09 mmoles) en metanol (11 mL) se calentó a 45 °C y después se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M; 2.2 mL, 2.2 mmoles). Después de 24 horas, la mezcla de reacción se ajustó de pH 5 a 6 mediante la adición de ácido cítrico acuoso (1 M; 1.1 mL) y después se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora, después de lo cual el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con una mezcla de metanol y agua (1:4; 3 x 5 mL). Esto proporcionó **14** como un sólido blanco. Rendimiento: 535 mg, 0.998 mmoles, 92%. LCMS *m/z* 536.1♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz,

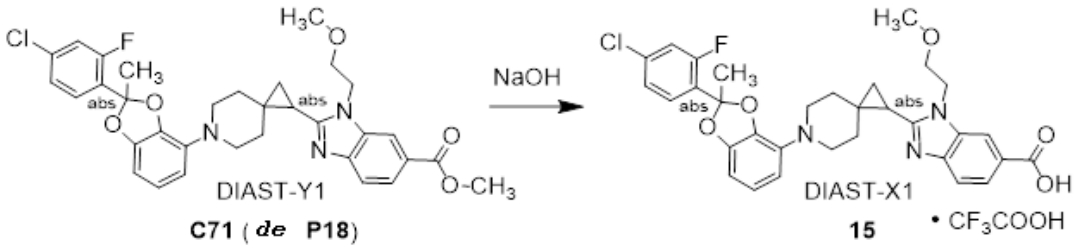
DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.73 (m, 4H).

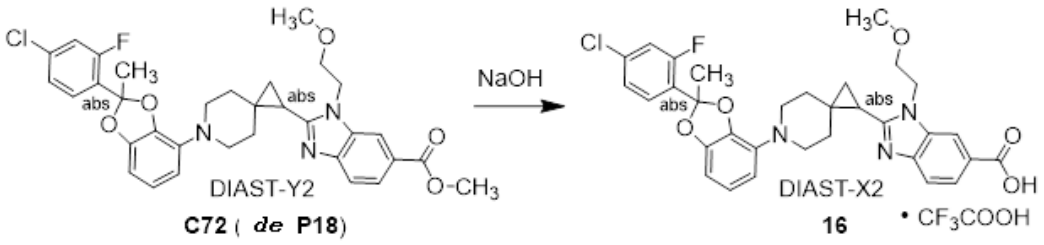
Ejemplos 15 y 16

*Ácido 2-{6-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2.5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X1, sal de trifluoroacetato (**15**) [de **P18** mediante **C71**]; y ácido 2-{6-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2.5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2, sal de trifluoroacetato (**16**) [de **P18** mediante **C72**]*









*Paso 1. Síntesis de 2-{6-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2.5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C70**) [de **P18**].*

Una mezcla de **P18** (240 mg, 0.699 mmoles), **C4** (275 mg, 0.800 mmoles), carbonato de cesio (455 mg, 1.40 mmoles), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (40.0 mg, 43.7 µmoles) y 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (BINAP; 52.2 mg, 83.8 µmoles) en tolueno (5 mL) se

desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y después se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*; la cromatografía preparativa en capa fina (Eluente: éter de petróleo / acetato de etilo 1:1) proporcionó **C70**, una mezcla de diastereómeros, como un aceite amarillo. Rendimiento: 165 mg, 0.272 mmoles, 39%. LCMS *m/z* 628.1♦ [M+Na^+].

*Paso 2. Aislamiento de 2-{6-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2.5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, DIAST-Y1 (**C71**) [de **P18**]; y 2-{6-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2.5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, DIAST-Y2 (**C72**) [de **P18**].*

La separación de los estereoisómeros en dioxolano de **C70** (165 mg, 0.272 mmoles) se llevó a cabo utilizando SFC [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Fase móvil: 65:35 dióxido de carbono / (etanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. El primer isómero de elución se designó como DIAST-Y1 (**C71**) y el segundo isómero de elución como DIAST-Y2 (**C72**); ambos se aislaron como sólidos blancos.

C71 Rendimiento: 55.0 mg, 90.7 µmoles, 33%. LCMS *m/z* 605.9♦ $[M+H]^+$. Tiempo de retención 4.47 minutos (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4.6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: etanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: 5% al 40% de B durante 4.5 minutos, después se mantuvo a 40% de B durante 2.5 minutos; Tasa de flujo: 2.8 mL/minuto).

C72 Rendimiento: 58.0 mg, 95.7 µmoles, 35%. LCMS *m/z* 628.0♦ $[M+Na^+]$. Tiempo de retención 4.88 minutos (Condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para **C71**).

*Paso 3. Síntesis del ácido 2-{6-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2.5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X1, sal de trifluoroacetato (**15**) [de **P18** mediante **C71**].*

A una solución de **C71** (55.0 mg, 90.7 µmoles) en una mezcla de metanol (2.0 mL) y tetrahidrofurano (1.0 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 M; 1.0 mL, 3.0 mmoles). Después que la reacción se hubo agitado a 20 °C durante 2 horas, el pH se ajustó a 7 por la adición de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla resultante se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1, 3

x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. HPLC de fase inversa (Columna: Boston Green ODS, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 10% al 95% de B) proporcionó **15** como un sólido blanco. Rendimiento: 35.8 mg, 50.7 µmoles, 56%. LCMS *m/z* 592.3♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 6.76 (dd, *J* = 8.2, 8.1 Hz, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 2H), 4.9 – 4.70 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3.82 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 1.35 – 1.26 (m, 1H).

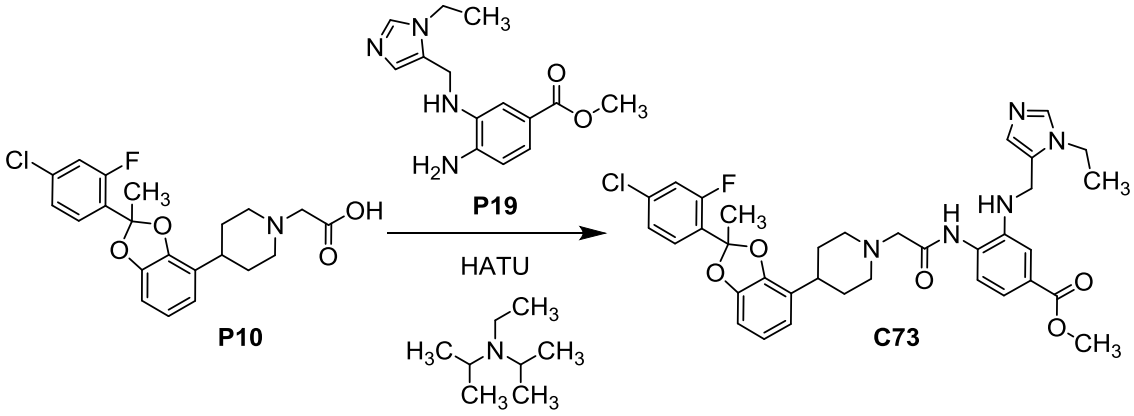
*Paso 4. Síntesis del ácido 2-{6-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2.5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2, sal de trifluoroacetato (**16**) [de **P18** mediante **C72**].*

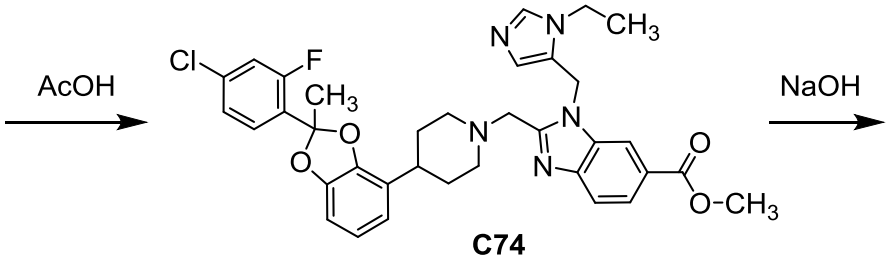
A una solución de **C72** (58.0 mg, 95.7 µmoles) en una mezcla de metanol (2.0 mL) y tetrahidrofurano (1.0 mL)

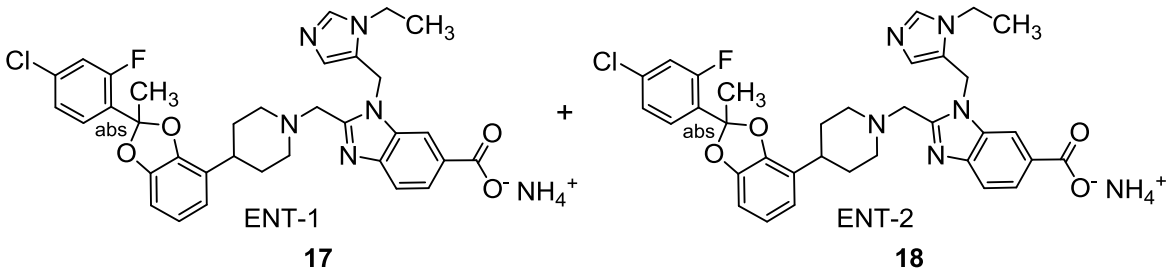
se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 M; 1.0 mL, 3.0 mmoles). Después que la reacción se hubo agitado a 20 °C durante 2 horas, el pH se ajustó a 7 por la adición de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla resultante se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1, 3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. HPLC de fase inversa (Columna: Boston Green ODS, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 35% al 95% de B) proporcionó **16** como un sólido blanco. Rendimiento: 33.4 mg, 47.3 µmoles, 49%. LCMS *m/z* 592.2♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.53 – 8.50 (m, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 8.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (br dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.2, 8.1 Hz, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 2H), 4.9 – 4.72 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.41 – 3.3 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 3.25 (s, 3H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 1H).

Ejemplos 17 y 18

*2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio, ENT-1 (**17**) y 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio, ENT-2 (**18**)*







*Paso 1. Síntesis de 4-[({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}acetil)amino]-3-{[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]amino}benzoato de metilo (**C73**).*

Se agregó hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio (566 mg, 1.49 mmoles) a una mezcla de **P19** (340 mg, 1.24 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. una solución de **P10** (503 mg, 1.24 mmoles) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (615 µL, 3.53 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (7.7 mL) después se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, después de lo cual se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución de cloruro de amonio acuoso (3 x 20 mL) y solución de cloruro de sodio saturado acuoso (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. Después de la purificación al utilizar la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% al 5% metanol en acetato de etilo), **C73** se obtuvieron como una goma marrón pálido. Rendimiento: 316 mg, 0.477 mmoles, 38%. LCMS *m/z* 662.2♦ $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 2-({4-[2-(4-cloro-2-

*fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**C74**).*

Una solución de **C73** (316 mg, 0.477 mmoles) en ácido acético (14 mL) se agitó a 55 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo alto vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía preparativa en capa fina (Eluente: 10:1 diclorometano / metanol) para proporcionar **C74** como un aceite incoloro. Rendimiento: 200 mg, 0.310 mmoles, 65%. LCMS *m/z* 644.3♦ $[M+H]^+$.

*Paso 3. Síntesis de 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio, ENT-1 (**17**) y 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio, ENT-2 (**18**).*

Una mezcla de **C74** (150 mg, 0.233 mmoles) y solución de hidróxido de sodio acuoso (2 M; 233 µL, 0.466 mmoles) en una mezcla de metanol (3 mL) y tetrahidrofurano (3 mL) se agitó a 45 °C durante 16 horas. Después que se ajustó la reacción a pH 7 por la adición de ácido

clorhídrico 1 M, se concentró *in vacuo* para proporcionar una mezcla de **17** y **18**. Estos enantiómeros se separaron mediante SFC [Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD, 10 µm; Fase móvil: 1:1 dióxido de carbono / (etanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. El primer enantiómero de elución se designó como ENT-1 (**17**) y el segundo enantiómero como ENT-2 (**18**); ambos se aislaron como sólidos blancos.

Rendimiento de **17**: 45.0 mg, 69.5 µmoles, 30%. LCMS *m/z* 630.3♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.15 (br s, 1H), 8.00 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 8.0, 7.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.67 – 6.60 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (AB cuartete, J_{AB} = 14.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 6.9 Hz, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 2H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.82 – 1.61 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). Tiempo de retención 5.66 minutos (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4.6 x 150 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: metanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: 5% al 40% de B durante 5.5 minutos, después se mantuvo a 40% de B durante

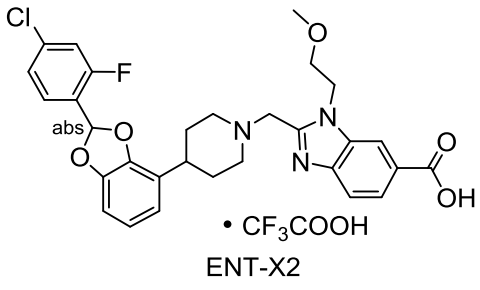
3.0 minutos; Tasa de flujo: 2.5 mL/minuto).

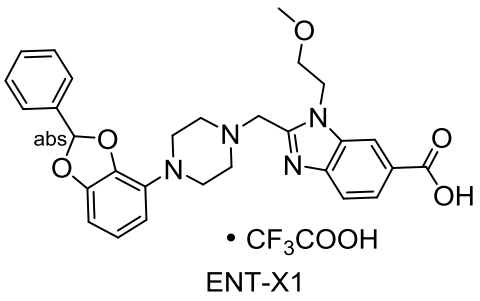
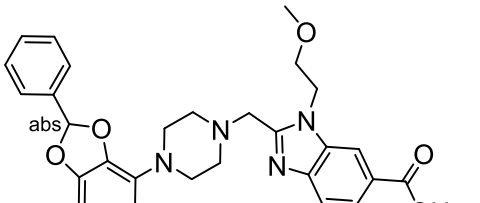
Rendimiento de **18**: 32.8 mg, 50.7 µmoles, 22%. LCMS *m/z* 630.3♦ $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.67 – 6.60 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.89 (AB cuartete, J_{AB} = 14.1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 7.4 Hz, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). Tiempo de retención 5.34 minutos (Condiciones SFC analíticas idénticas a las utilizadas para **17**).

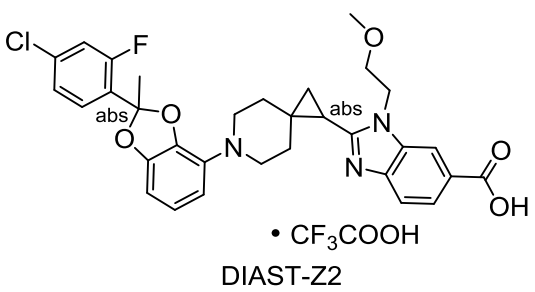
Los compuestos listados en la Tabla 1 se prepararon utilizando procedimientos análogos a los ejemplos identificados en la Tabla 2 utilizando los intermediarios apropiados identificados en la Tabla 2. Los compuestos se purificaron utilizando los métodos discutidos en la presente. Los compuestos finales pudieron haberse aislado como neutros sales ácidas o básicas.

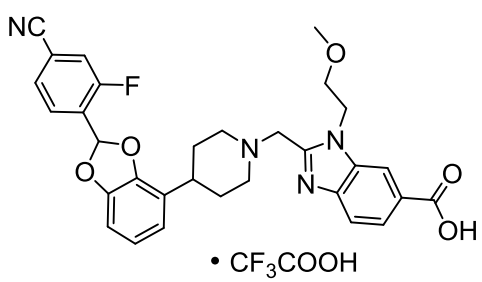
Tabla 1. Estructura y nombre IUPAC para los Ejemplos 19 – 102

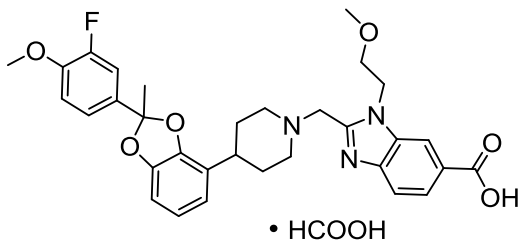
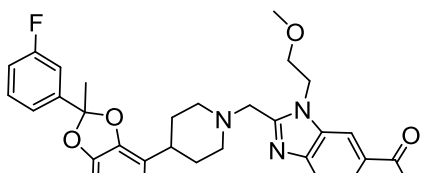
Ej. No.	Estructura	Nombre IUPAC
		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-

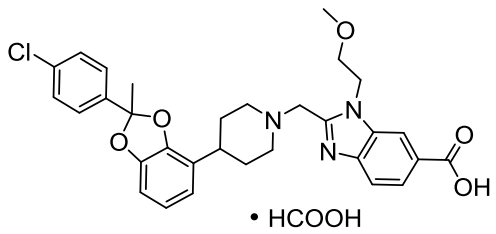
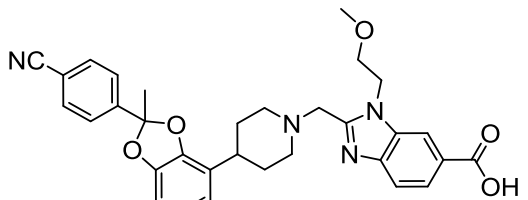
20	 ENT-X2	ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, ENT-X2, sal de trifluoroacetato, [de **C77;** nota al pie 1 en la Tabla 2]
		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-

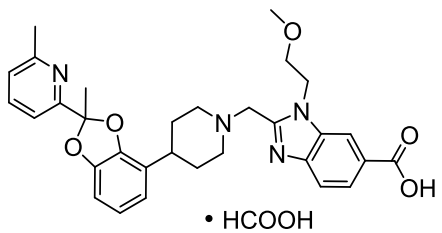
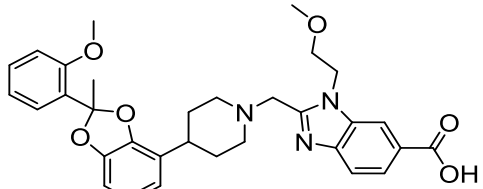
22		ácido 1-(2-metoxietil)-2-{[4-(2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il)piperazin-1-il]metil}-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, ENT-X1, sal de trifluoroacetato, [de **P5**]
23		ácido 1-(2-metoxietil)-2-{[4-(2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il)piperazin-1-il]metil}-1*H*-

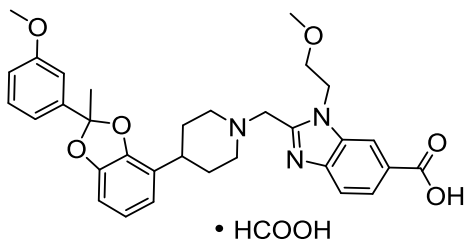
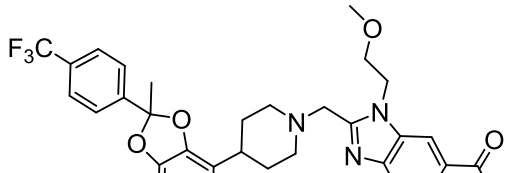
	 DIAST-Z2	ácido 2-{6-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2.5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-Z2, sal de trifluoroacetato, [de **P17** mediante **C79**; nota al pie 2 en la Tabla 2]
		ácido 2-{6-[2-(4-cloro-2-

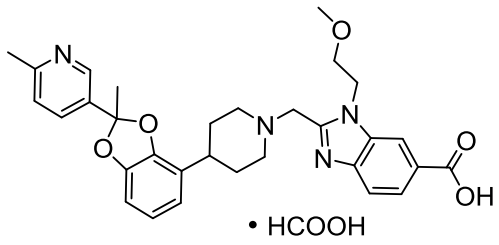
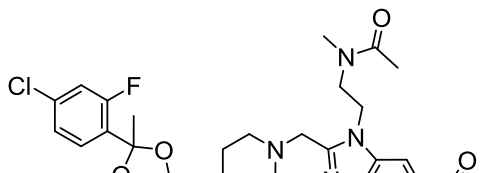
27		ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, sal de trifluoroacetato
		ácido 1-(2-metoxietil)-2-[(4-{2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-

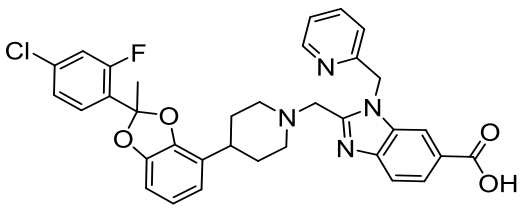
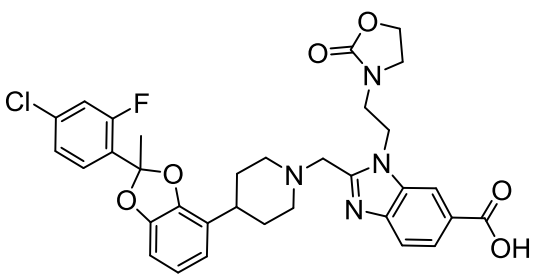
30		ácido 2-({4-[2-(3-fluoro-4-metoxilfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, sal de formiato.
31		ácido 2-({4-[2-(3-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-

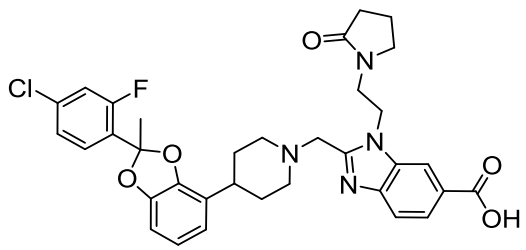
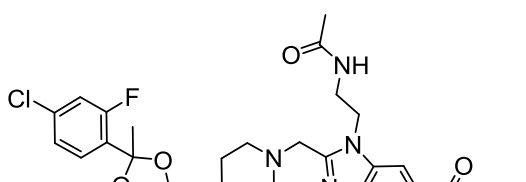
33		ácido 2-({4-[2-(4-clorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, sal de formiato.
34		ácido 2-({4-[2-(4-cianofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-

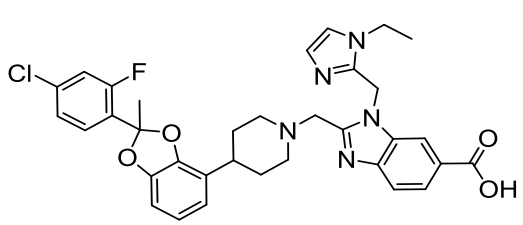
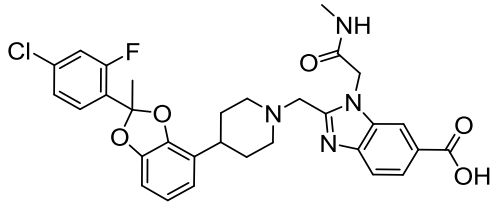
36		ácido 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, sal de formiato.
37		ácido 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-(2-metoxilfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-

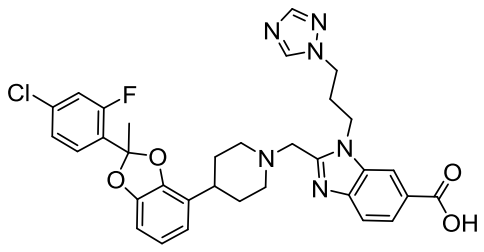
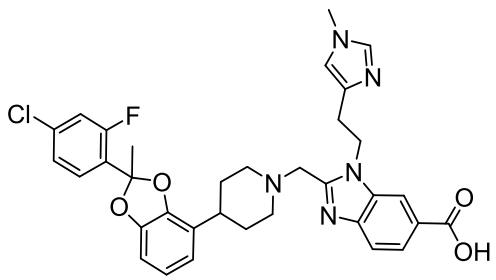
39		ácido 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-(3-metoxilfenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, sal de formiato.
40		ácido 1-(2-metoxietil)-2-[(4-{2-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-benzodioxol-4-il}piperidin-

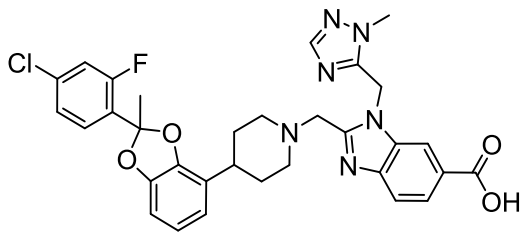
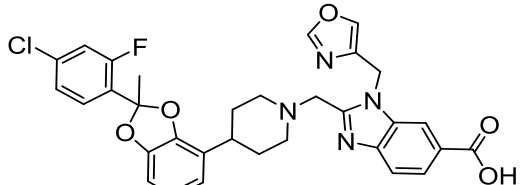
42		ácido 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, sal de formiato.
43		ácido 1-{2-[acetil(metil)amino]etil}-2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-

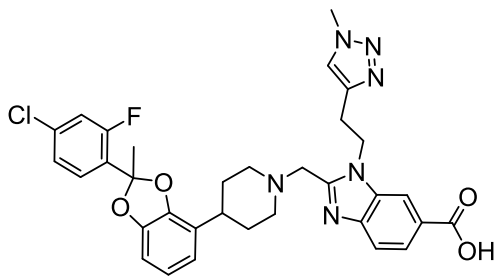
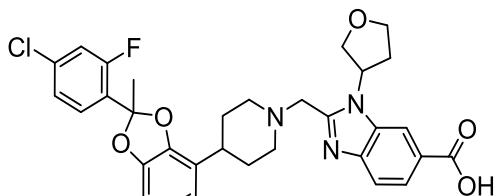
45		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
46		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]-

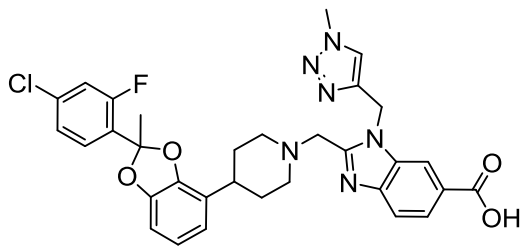
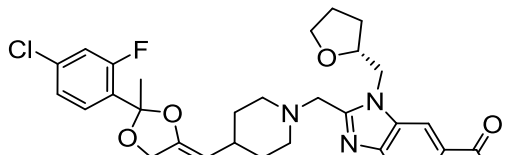
48		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
49		ácido 1-[2-(acetilamino)etil]-2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-

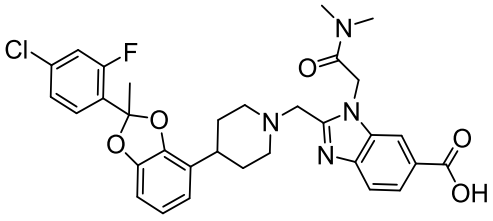
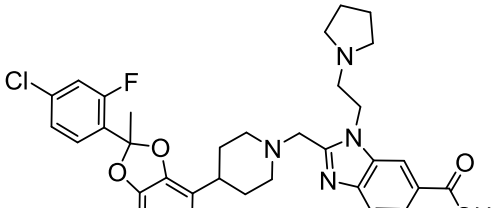
51		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
52		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1*H*-

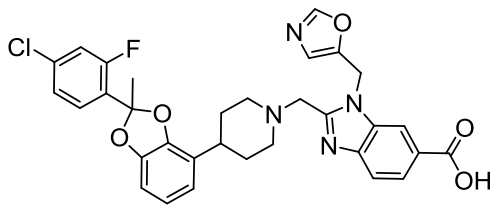
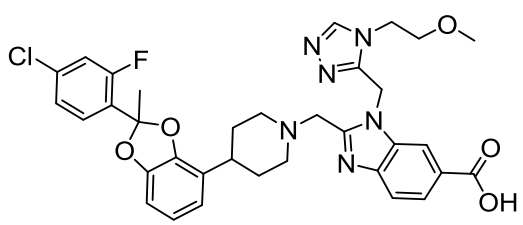
54		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
55		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]-1*H*-

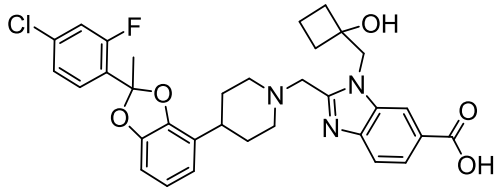
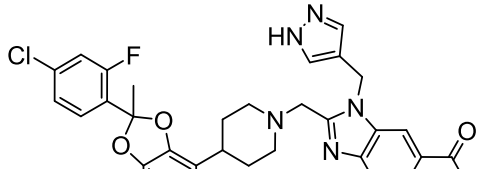
57		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
58		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-

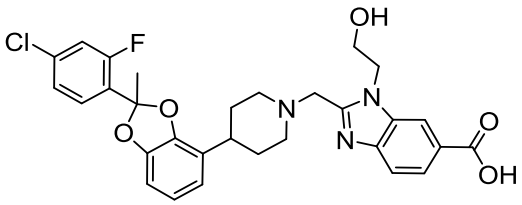
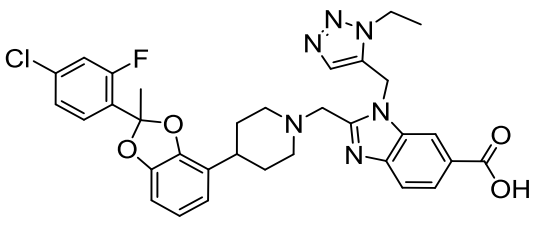
60		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
61		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-

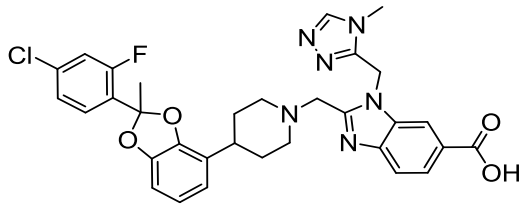
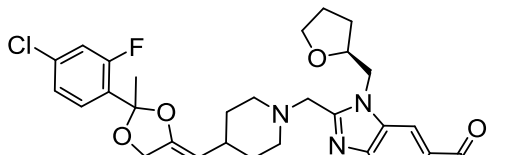
63		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
64		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*R*)-

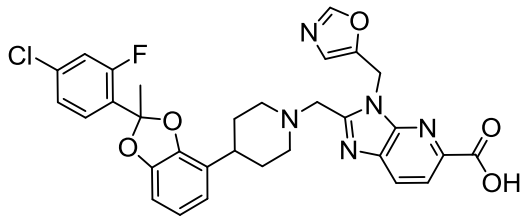
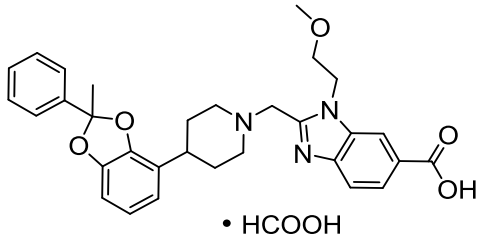
66		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
67		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[2-

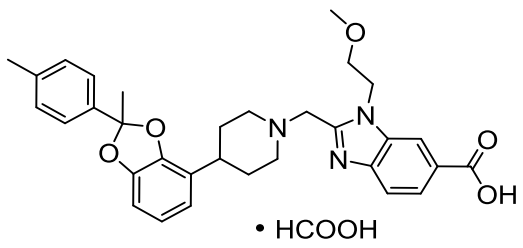
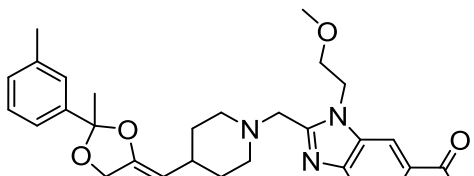
69		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
70		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-{[4-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-

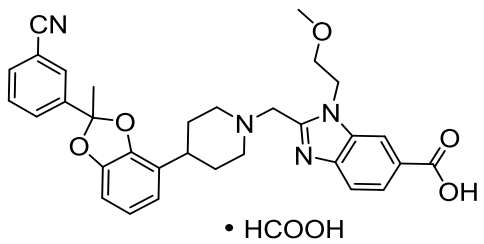
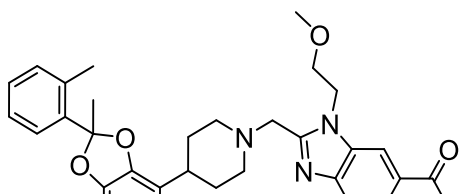
72		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
73		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1*H*-pirazol-

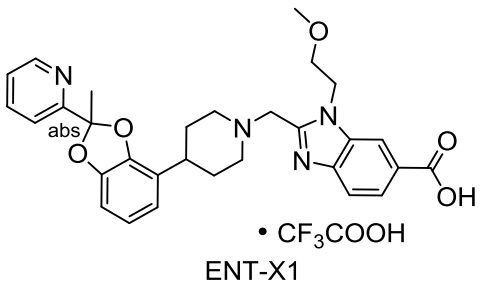
75		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-hidroxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
76		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil]-

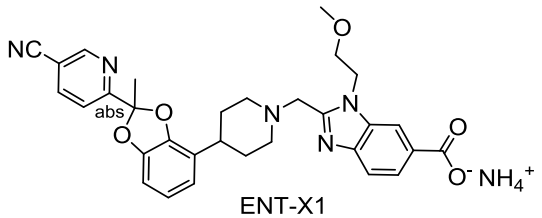
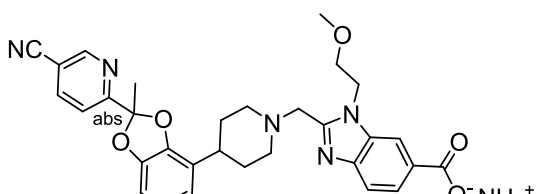
78		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico
79		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-

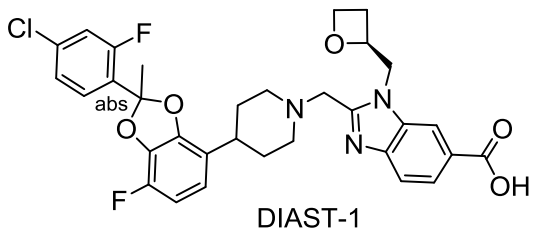
81		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxílico
82		ácido 1-(2-metoxietil)-2-{[4-(2-metil-2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il)piperidin-1-il]metil}-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico,

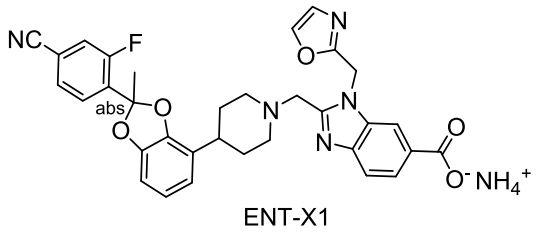
84		ácido 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, sal de formiato.
85		ácido 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-

87		ácido 2-({4-[2-(3-cianofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, sal de formiato
88		ácido 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-

90	 ENT-X1	ácido 1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(piridin-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, ENT-X1, sal de trifluoroacetato [de **C80;** nota al pie 7 en la Tabla 2]
		2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-

93	 ENT-X1	2-({4-[2-(5-cianopiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio, ENT-X1 [de **P8**]
94		2-({4-[2-(5-cianopiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-

96	 DIAST-1	ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-1 [nota al pie 10 en la Tabla 2]
		ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-2-metil-1,3-benzodioxol-4-

99	 ENT-X1	2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de amonio, ENT-X1 [de **C82;** nota al pie 12 en la Tabla 2]
		ácido 2-({4-[(2*S*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-

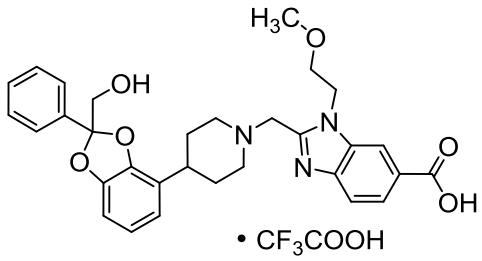
102		ácido 2-({4-[2-(hidroximetil)-2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, sal de trifluoroacetato

Tabla 2. Método de preparación y datas fisicoquímicos para los Ejemplos 19 – 102.

Ej. No.	Método	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ; Espectro de masas, ion observado *m/z* $[M+H]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas *m/z* $[M+H]^+$ (a menos que se indique de otro modo)

19	**Ejemplos 15** y **16; C4, P12**	8.39 (br s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.66 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.59 – 3.43 (m, 8H), 3.30 (s, 3H^^), 2.05 (s, 3H); 581.0
20	**Ejemplos 4** y **5**[1]; **C43, P11**	8.34 – 8.31 (m, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.90 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.60 (br t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 5.3, 4.2 Hz, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.37 – 2.12 (m, 4H); 566.0♦

21	**Ejemplos 4** y **5**[1]; **C43**, **P11**	8.32 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 7.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (br dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.90 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.60 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (br d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.74 (dd, *J* = 5.3, 4.2 Hz, 2H), 3.38 (br dd, *J* = 12.6, 12.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (tt, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 2.37 – 2.11 (m, 4H); 566.0♦
22	**Ejemplos 1** y **2**; **P12**, **P5**	8.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 5.4, 4.3 Hz, 2H), 3.61 – 3.44 (m, 8H), 3.28 (s, 3H); 515.1

23	**Ejemplos 1** y **2; P12, P6**	8.37 (br s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.2, 8.1 Hz, 1H), 6.61 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.59 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.64 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.59 – 3.43 (m, 8H), 3.29 (s, 3H); 515.1
24	**Ejemplos 4** y **5; C13, P11**	8.33 (dd, *J* = 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.4, 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.4, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 6.88 – 6.82 (m, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.63 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.75 (dd, *J* = 5.3, 4.2 Hz, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 3.31 (s, 3H^^), 3.10 (tt, *J* = 12.0, 4.1 Hz, 1H), 2.36 – 2.10 (m, 4H), 2.05 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H); 580.1♦

	Ejemplos 15 y **16**[2]; **C4, P17**	8.51 (dd, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.4, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 6.80 – 6.73 (m, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 2H), 4.9 – 4.73 (m, 2H^), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.41 – 3.3 (m, 1H^^), 3.25 (s, 3H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 3.05 – 2.97 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.31 (br d, *J* = 13 Hz, 1H); 592.3♦

26	**Ejemplos 15 y 16[2]; C4, P17**	8.53 – 8.50 (m, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.3, 8.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 8.3, 7.9 Hz, 1H), 6.52 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.9 – 4.74 (m, 2H^), 3.83 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.09 – 3.01 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.01 (br s, 3H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 1H); 592.3♦

27	**Ejemplos 4** y **5**[3]; **P11**	8.32 (br s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.73 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.61 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.87 (br d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.39 – 3.3 (m, 2H^^), 3.29 (s, 3H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.35 – 2.10 (m, 4H); 557.1
28	**Ejemplo 11; P14**	3.08 minutos[4]; 596
29	**Ejemplo 11; P14**	3.12 minutos[4]; 556
30	**Ejemplo 11; P14**	2.90 minutos[4]; 576
31	**Ejemplo 11; P14**	2.92 minutos[4]; 546
32	**Ejemplo 11; P14**	2.88 minutos[4]; 558

33	**Ejemplo 11; P14**	3.04 minutos[4]; 562
34	**Ejemplo 11; P14**	2.99 minutos[5]; 553
35	**Ejemplo 11; P14**	2.92 minutos[4]; 576
36	**Ejemplo 11; P14**	2.81 minutos[5]; 543
37	**Ejemplo 11; P14**	2.90 minutos[4]; 558
38	**Ejemplo 11; P14**	2.91 minutos[4]; 546
39	**Ejemplo 11; P14**	2.89 minutos[4]; 558
40	**Ejemplo 11; P14**	3.11 minutos[4]; 596
41	**Ejemplo 11; P14**	2.97 minutos[4]; 564
42	**Ejemplo 11; P14**	2.40 minutos[5]; 543
43	**Ejemplo 12; P10**	2.70 minutos[4]; 621

44	**Ejemplo 12; P10**	2.49 minutos[4]; 635
45	**Ejemplo 12; P10**	2.79 minutos[4]; 613
46	**Ejemplo 12; P10**	2.71 minutos[4]; 635
47	**Ejemplo 12; P10**	2.85 minutos[4]; 657
48	**Ejemplo 12; P10**	2.71 minutos[4]; 633
49	**Ejemplo 12; P10**	2.66 minutos[4]; 607
50	**Ejemplo 12; P10**	2.43 minutos[4]; 616
51	**Ejemplo 12; P10**	2.74 minutos[4]; 630
52	**Ejemplo 12; P10**	2.73 minutos[4]; 593
53	**Ejemplo 12; P10**	2.79 minutos[4]; 616

54	**Ejemplo 12; P10**	2.67 minutos[4]; 631
55	**Ejemplo 12; P10**	2.44 minutos[4]; 630
56	**Ejemplo 12; P10**	2.77 minutos[4]; 606
57	**Ejemplo 12; P10**	2.72 minutos[4]; 617
58	**Ejemplo 12; P10**	2.78 minutos[4]; 603
59	**Ejemplo 12; P10**	2.82 minutos[4]; 621
60	**Ejemplo 12; P10**	2.74 minutos[4]; 631
61	**Ejemplo 12; P10**	2.76 minutos[4]; 592
62	**Ejemplo 12; P10**	2.45 minutos[4]; 630
63	**Ejemplo 12; P10**	2.78 minutos[4]; 617

64	**Ejemplo 12; P10**	2.84 minutos[4]; 606
65	**Ejemplo 12; P10**	2.56 minutos[4]; 613
66	**Ejemplo 12; P10**	2.75 minutos[4]; 607
67	**Ejemplo 12; P10**	2.48 minutos[4]; 619
68	**Ejemplo 12; P10**	2.75 minutos[4]; 646
69	**Ejemplo 12; P10**	2.73 minutos[4]; 603
70	**Ejemplo 12; P10**	2.86 minutos[5]; 661
71	**Ejemplo 12; P10**	2.77 minutos[4]; 657
72	**Ejemplo 12; P10**	2.79 minutos[4]; 606
73	**Ejemplo 12; P10**	2.70 minutos[4]; 602
74	**Ejemplo 12; P10**	2.45 minutos[4]; 616

75	**Ejemplo 13; P10**	2.92 minutos[4]; 566
76	**Ejemplo 13; P10**	2.99 minutos[4]; 631
77	**Ejemplo 13; P10**	2.94 minutos[4]; 616
78	**Ejemplo 13; P10**	3.08 minutos[5]; 617
79	**Ejemplo 13; P10**	3.09 minutos[4]; 606
80	**Ejemplo 13; P10**	3.02 minutos[4]; 603
81	**Ejemplo 13; P10**	3.10 minutos[5]; 604
82	**Ejemplo 11; P14**	2.87 minutos[4]; 528
83	**Ejemplo 11; P14**	3.00 minutos[4]; 592
84	**Ejemplo 11; P14**	2.99 minutos[4]; 542

85	**Ejemplo 11; P14**	2.98 minutos[4]; 542
86	**Ejemplo 11; P14**	2.97 minutos[4]; 562
87	**Ejemplo 11; P14**	2.97 minutos[5]; 553
88	**Ejemplo 11; P14**	2.90 minutos[4]; 542
89	**Ejemplos 4** y **5**[6,7]; **P11**	8.63 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 7.9, 1.1, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.63 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.75 (dd, *J* = 5.3, 4.2 Hz, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.41 – 2.20 (m, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H); 529.3

		8.63 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.0, 1.1, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.63 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.75 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.32 (s, 3H^^), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.40 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H); 529.3
90	**Ejemplos 4** y **5**[6,7]; **P11**	

91	**Ejemplos 6 y 7; P8, P11**	8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.75 – 6.67 (m, 2H), 4.67 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.13 – 3.05 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.98 – 1.77 (m, 4H); 563.3♦
92	**Ejemplos 6 y 7; P9, P11**	8.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 2H), 4.67 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.13 – 3.04 (m, 2H), 2.76 (tt, *J* = 11.8, 4 Hz, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.97 – 1.78 (m, 4H); 563.3♦

93	**Ejemplos 8** y **9**[8]; **P8, P11**	8.97 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.27 – 8.25 (m, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 6.76 – 6.68 (m, 2H), 4.68 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.08 – 2.99 (m, 2H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.96 – 1.76 (m, 4H); 554.4
94	**Ejemplos 8** y **9**[8]; **P9, P11**	8.97 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 6.76 – 6.69 (m, 2H), 4.68 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.08 – 2.99 (m, 2H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.96 – 1.76 (m, 4H); 554.4

	Ejemplo 10; P8, P15	8.61 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 6.76 – 6.69 (m, 2H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.9 – 4.83 (m, 1H^), 4.71 (dd, *J* = 15.4, 2.6 Hz, 1H), 4.65 – 4.58 (m, 1H), 4.48 (ddd, *J* = 9.2, 6.0, 5.9 Hz, 1H), 4.03 (AB cuartete, J_{AB} = 13.9 Hz, Δv_{AB} = 49.7 Hz, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.87 – 2.69 (m, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.98 – 1.79 (m, 4H); 574.9♦
96	**Ejemplos 6 y 7[9,10]; P15**	7.01 minutos[11]; 610.5♦
	Ejemplos 6 y	

		8.25 – 8.23 (m, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.9, 7.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (br d, patrón de componente de ABC, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.94 (AB cuartete, J_{AB} = 17.2 Hz, Δv_{AB} = 6.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 2.05 (br s, 3H), 1.80 – 1.58 (m, 4H); 594.3
98	**C54**[12]	

99	**C54**[12]	8.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, patrón de componente de ABC, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (br d, patrón de componente de ABC, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.94 (AB cuartete, J_{AB} = 17.1 Hz, Δv_{AB} = 6.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.05 (br s, 3H), 1.80 – 1.58 (m, 4H); 594.3

100	**Ejemplo 7, ácido libre**[13]; **P3, C29**	picos característicos: 7.80 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (br dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 6.76 – 6.71 (m, 2H), 5.32 – 5.23 (m, 1H), 4.99 (dd, *J* = 15.5, 7.1 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.72 – 4.63 (m, 1H), 4.47 (ddd, *J* = 9.1, 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.31 (AB cuartete, J_{AB} = 14.4 Hz, Δv_{AB} = 33.3 Hz, 2H), 3.40 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.92 – 2.65 (m, 4H), 2.82 (AB cuartete, J_{AB} = 15.5 Hz, Δv_{AB} = 37.5 Hz, 2H), 2.61 – 2.49 (m, 1H), 2.13 – 1.87 (m, 4H), 2.04 (s, 3H); 610.0♦

101	**Ejemplo 5, ácido libre[13]; C48, C29**	picos característicos: 7.79 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.88 – 6.82 (m, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 5.30 – 5.21 (m, 1H), 4.95 (dd, *J* = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 4.77 (br d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 9.1, 5.9, 5.9 Hz, 1H), 4.28 (AB cuartete, J_{AB} = 14.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 31.7 Hz, 2H), 3.37 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H^^), 2.92 – 2.61 (m, 4H), 2.82 (AB cuartete, J_{AB} = 15.6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 37.1 Hz, 2H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.12 – 1.89 (m, 4H); 596.1♦

102	**Ejemplos 4 y 5[14] P11**	8.34 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.63 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 4H), 3.76 (dd, *J* = 5.3, 4.2 Hz, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 2H); 544.2

^se asume el área, el pico está parcialmente oscurecido por el pico de agua

^^se asume el área, el pico está parcialmente oscurecido por el pico de solvente

♦patrón de isótopo de cloro observado

1. El metiléster racémico de [2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo] se separó en sus componentes enantioméricos mediante SFC [Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 5 µm; Fase

móvil: 7:3 dióxido de carbono / (2-propanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. El primer enantiómero de elución, ENT-1 (**C76**), se utilizó en la síntesis del Ejemplo **21** y el segundo enantiómero de elución, ENT-2 (**C77**), se convirtió al **Ejemplo 20**. Tiempo de retención de **C76**: 5.72 minutos (Columna: Chiral Technologies Chiralpak OD-3, 4.6 x 150 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: 2-propanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: 5% al 40% de B durante 5.5 minutos, después se mantuvo a 40% de B durante 3.0 minutos; Tasa de flujo: 2.5 mL/minuto). **C77** tiempo de retención: 6.01 minutos (condiciones SFC analíticas idénticas a las utilizadas para **C76**).

2. El metiléster de (2-{6-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]-6-azaspiro[2.5]oct-1-il}-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo) derivado del acoplamiento de **C4** y **P17** se separó en sus componentes estereoisoméricos en el dioxolano mediante SFC [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Fase móvil: 65:35 dióxido de carbono / (etanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. El primer isómero de elución, DIAST-1 (**C78**), se convirtió al **Ejemplo 26**; mediante examinación de datos ^{1}H NMR, este material fue el enantiómero del **Ejemplo 15**. El segundo

isómero de elución, DIAST-2 (**C79**), se utilizó en la síntesis del Ejemplo **25**; mediante el examen de los datos de ^{1}H NMR, este material fue el enantiómero del **Ejemplo 16**. Tiempo de retención de **C78**: 3.60 minutos (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4.6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: etanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: 5% al 40% de B durante 4.5 minutos, después se mantuvo a 40% de B durante 2.5 minutos; Tasa de flujo: 2.8 mL/minuto). **C79** tiempo de retención: 3.82 minutos (condiciones SFC analíticas idénticas a las utilizadas para **C78**).

3. El 4-(4-bromo-1,3-benzodioxol-2-il)-3-fluorobenzonitrilo se preparó mediante el tratamiento de 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo y 3-bromobencen-1,2-diol con ácido *p*-toluensulfónico en tolueno, con la eliminación agua utilizando un aparato Dean-Stark. Este material entonces se hizo reaccionar con [1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-4-il](iodo)zinc en presencia de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]-dicloropaladio (II) y yoduro de cobre (I), seguido por la escisión del éster utilizando ácido *p*-toluensulfónico, para proporcionar el 3-fluoro-4-[4-(piperidin-4-il)-1,3-benzodioxol-2-il]benzonitrilo requerido.

4. Condiciones para HPLC analítica. Columna:

Waters XBridge C18, 2.1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: 0.0375% ácido trifluoroacético en agua; Fase móvil B: 0.01875% ácido trifluoroacético en acetonitrilo; Gradiente: 10% al 100% de B durante 4.0 minutos; Tasa de flujo: 0.8 mL/minuto.

5. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2.1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: 0.0375% ácido trifluoroacético en agua; Fase móvil B: 0.01875% ácido trifluoroacético en acetonitrilo; Gradiente: 1% al 5% de B durante 0.6 minutos; 5% al 100% de B durante 3.4 minutos; Tasa de flujo: 0.8 mL/minuto.

6. El 4-[2-metil-2-(piridin-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *ter*-butilo se sintetizó a partir de 3-bromobencen-1,2-diol y 2-etinilpiridina utilizando el procedimiento descrito para la síntesis de **C12** en la **Preparación de P7**. La hidrogenación posterior durante el paladio en carbono, seguido por el tratamiento con cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, proporcionó el 2-[2-metil-4-(piperidin-4-il)-1,3-benzodioxol-2-il]piridina requerido, sal de clorhidrato.

7. El metiléster racémico de [1-(2-metoxietil)-2-({4-[2-metil-2-(piridin-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de

metilo] se separó en sus componentes enantioméricos mediante SFC [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 µm; Fase móvil: 65:35 dióxido de carbono / (etanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. El primer enantiómero de elución ENT-1 (**C80**) se utilizó en la síntesis del Ejemplo **90** y el segundo enantiómero de elución ENT-2 (**C81**) se convirtió al **Ejemplo 89**. Tiempo de retención de **C80**: 4.11 minutos (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4.6 x 100 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: etanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: 5% al 40% de B durante 4.5 minutos, después se mantuvo a 40% de B durante 2.5 minutos; Tasa de flujo: 2.8 mL/minuto). **C81** tiempo de retención: 4.62 minutos (condiciones SFC analíticas idénticas a las utilizadas para **C80**).

8. La conversión de **P8** y **P9** a los derivados ciano sustituidos correspondientes se llevó a cabo utilizando el método descrito para la síntesis de **P4** a partir de **P2** de la **Preparación de P4**.

9. El tratamiento de 1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanona con ortoformiato de trimetilo y ácido *p*-toluensulfónico proporcionó 4-cloro-1-(1,1-dimetoxietil)-2-fluorobenceno, el cual se hizo reaccionar con 3-bromo-6-fluorobencen-1,2-diol en presencia de ácido *p*-

toluensulfónico para proporcionar 4-bromo-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-2-metil-1,3-benzodioxol. Este material se convirtió en el 4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo requerido utilizando el método descrito en la **Preparación de P1** para la síntesis de **P1** a partir de **C2**.

10. La separación de los estereoisómeros en el dioxolano en **96** y **97** se llevó a cabo utilizando SFC [Columna: Chiral Technologies Chiralpak IG, 5 µm; Fase móvil: 3:1 dióxido de carbono / (2-propanol que contenía hidróxido de amonio al 0.2%)]. El primer isómero de elución se designó como DIAST-1 (**96**) y el segundo isómero de elución como DIAST-2 (**97**).

11. Condiciones para DFC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4.6 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil: 7:3 dióxido de carbono / (2-propanol que contenía hidróxido de amonio al 0.2%); Tasa de flujo: 1.5 mL/minuto; Presión posterior: 150 bares.

12. El 2-(clorometil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de *ter*-butilo se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-nitrobenzoato de *ter*-butilo y 1-(1,3-oxazol-2-il)metanamina, utilizando el método descrito para la síntesis de **P11**. La reacción posterior con **C54** se llevó a cabo utilizando trietilamina para proporcionar 2-({4-[2-

(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de *ter*-butilo, el cual se separó en sus componentes enantioméricos utilizando SFC [Columna: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 5 µm; Fase móvil: 55:45 dióxido de carbono / (etanol que contenía hidróxido de amonio al 0.1%)]. El primer enantiómero de elución ENT-1 (**C82**) se utilizó en la síntesis de **99** y el segundo enantiómero de elución ENT-2 (**C83**) se convirtió a **98**. Tiempo de retención de **C82**: 1.47 minutos (Columna: Chiral Technologies Chiralpak OD-3, 4.6 x 50 mm, 3 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: metanol que contenía dietilamina al 0.05%; Gradiente: 5% de B durante 0.2 minutos, después 5% al 40% de B durante 1.4 minutos, después se mantuvo a 40% de B durante 1.05 minutos; Tasa de flujo: 4 mL/minuto). **C83** tiempo de retención: 1.85 minutos (condiciones SFC analíticas idénticas a las utilizadas para **C82**).

13. Reacción de 1-bromo-2,3-difluoro-4-nitrobenceno con cianuro de cobre (I) en 1-metilpirrolidin-2-ona a temperatura elevada proporciona 2,3-difluoro-4-nitrobenzonitrilo, el cual se sometió a cloruro de tionilo y metanol para proporcionar 2,3-difluoro-4-nitrobenzoato de metilo. Este material se convirtió a través del uso de **C29**,

en el 2-(clorometil)-7-fluoro-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxilato de metilo requerido, mediante el método descrito en la **Preparación de P11** para la síntesis de **P11** a partir de 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo.

14. El [2-fenil-4-(piperidin-4-il)-1,3-benzodioxol-2-il]metanol requerido se sintetizó a partir de 2-oxo-2-fenilacetato de etilo, por analogía con el método descrito para la síntesis de **C13.**

Ensayo 1 – clon H6 de CHO GLP-1R

La actividad del agonista mediado con GLP-1R se determinó con un ensayo funcional a base de células utilizando un kit de HTRF (fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo) para la detección de cAMP (kit de ensayo de margen HI cAMP; CisBio No. de catálogo 62AM6PEJ) que mide los niveles de cAMP en la célula. El método es un inmunoensayo competitivo entre cAMP original producido por las células y cAMP exógeno etiquetado con el tinte d2. El enlace del trazador se visualiza mediante un mAb anti-cAMP etiquetado con criptato. La señal específica (es decir, transferencia de energía) es inversamente proporcional a la concentración de cAMP en cualquier muestra estándar o experimental.

La secuencia de codificación de GLP-1R humano

(Secuencia de referencia NCBI NP_002053.3, incluyendo la variante Gli168Ser que aparece de forma natural) se subclonó en pcDNA3 (Invitrogen) y se aisló una línea celular que expresaba de forma estable el receptor (Clon H6 designado). Los análisis de unión por saturación (procedimiento del ensayo de filtración) que utilizaron ^{125}I-GLP-1_{7-36} (Perkin Elmer) mostraron que las membranas plasmáticas derivadas de la línea celular expresaban una alta densidad de GLP-1R (K_d: 0.4 nM, B_{max}: 1900 fmol/mg de proteína).

Las células se retiraron de la crioconservación, se suspendieron de nuevo en 40 mL de solución salina amortiguada por fosfato de Dulbecco (DPBS – No. de catálogo Lonza 17-512Q) y se centrifugaron a 800 x g durante 5 minutos a 22 °C. Las pelotillas de células entonces se suspendieron de nuevo en 10 mL de medio de crecimiento [DMEM/F12 1:1, mezcla con HEPES, L-Gln, 500 mL (DMEM/F12 No. de catálogo Lonza 12-719F), con suero fetal de bovino inactivado caliente al 10% (No. de catálogo Gibco 16140-071), 5 mL de Pen-Strep 100X (No. de catálogo Gibco 15140-122), 5 mL de L-Glutamina 100X (No. de catálogo Gibco 25030-081) y 500 µg/mL de Geneticina (G418) (No. de catálogo Invitrogen 10131035)]. Se contó 1 mL de la muestra de la suspensión celular en medio de crecimiento en un

Becton Dickinson ViCell para determinar la viabilidad celular y conteo celular por mL. La suspensión celular restantes entonces se ajustó con el medio de crecimiento para suministrar 2000 células viables por pozo utilizando un dispensador del reactivo de matriz Combi Multidrop y las células se distribuyeron en una placa de ensayo de cultivo de tejidos de 384 pozos (Corning 3570). La placa de ensayo entonces se incubó durante 48 horas a 37 °C en un ambiente humidificado en dióxido de carbono al 5%.

Las concentraciones variantes de cada compuesto que se iba a probar (en DMSO) se diluyeron en una solución amortiguadora de ensayo (HBSS con Calcio/Magnesio (No. de catálogo Lonza/BioWhittaker 10-527F) / BSA al 0.1% (No. de catálogo Sigma Aldrich A7409-1L)/HEPES 20 mM (No. de catálogo Lonza/BioWhittaker 17-737E) que contenía 3-isobutil-1-metilxantina 100 µM (IBMX; No. de catálogo Sigma I5879). La concentración final de DMSO fue de 1%.

Después de 48 horas, el medio de crecimiento se retiró de los pozos de la placa de ensayo y las células se trataron con 20 µL del compuesto diluido en serie en la solución amortiguadora de ensayo durante 30 minutos a 37 °C en un ambiente humidificado en dióxido de carbono al 5%. Después de 30 minutos de incubación, se agregaron a cada pozo 10 µL d2 cAMP etiquetado y 10 µL del anticuerpo anti-

cAMP (ambos diluidos 1:20 en la solución amortiguadora de lisis celular; como se describe en el protocolo de ensayo del fabricante) en cada pozo de la placa de ensayo. Las placas después se incubaron a temperatura ambiente y después de 60 minutos, los cambios en la señal HTRF se leyeron con un lector de placas de múltiples etiquetas Envision 2104 utilizando la excitación de 330 nm y emisiones de 615 y 665 nm. Los datos sin procesar se convirtieron a nM de cAMP mediante la interpolación de una curva estándar de cAMP (como se describe en el protocolo de ensayo del fabricante) y se determinó el por ciento de efecto relativo a una concentración de saturación del agonista completo GLP-1_{7-36} (1 μM) incluido en cada placa. Las determinaciones de la EC_{50} se hicieron a partir de las curvas de dosis-respuesta del agonista analizadas con un programa de ajuste de la curva utilizando una ecuación logística de dosis-respuesta de 4 parámetros.

Ensayo 2 – Clon C6 de CHO GLP-1R

La actividad agonista mediada por GLP-1R se determinó con un ensayo funcional a base de células que utiliza un kit HTRF (fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo) de detección de cAMP (kit de ensayo de margen HI cAMP; No. de catálogo Cis Bio 62AM6PEJ) que mide los

niveles de cAMP en la célula. El método es un inmunoensayo competitivo entre el cAMP original producido por las células y el cAMP exógeno etiquetado con el tinte d2. La unión del trazador se visualiza mediante un mAb anti-cAMP etiquetado con criptato. La señal específica (es decir, transferencia de energía) es inversamente proporcional a la concentración de cAMP en cualquiera de una muestra estándar o una experimental.

La secuencia de codificación humana GLP-1R (Secuencia de Referencia NCBI NP_002053.3, incluyendo la variante Leu260Phe que aparece de forma natural) se subclonó en pcDNA5-FRT-TO y se aisló una línea celular clonal de CHO que expresaba de forma estable una baja densidad de receptor utilizando el Sistema Flp-In™ T-Rex™, como se describe por el fabricante (ThermoFisher). Los análisis de unión por saturación (procedimiento del ensayo de filtración) utilizando ^{125}I-GLP-1 (Perkin Elmer) mostraron que las membranas plasmáticas derivadas de la línea celular (clon designado C6) expresan una baja densidad de GLP-1R (K_d: 0.3 nM, B_{max}: 240 fmol/mg de proteína), relativa con la línea celular del clon H6.

Las células se retiraron de la crioconservación, se suspendieron de nuevo en 40 mL de solución salina amortiguada por fosfato de Dulbecco (DPBS – No. de catálogo

Lonza 17-512Q) y se centrifugaron a 800 x g durante 5 minutos a 22 °C. El DPBS se aspiró y las pelotillas celulares se suspendieron de nuevo en 10 mL de medio de crecimiento completo (DMEM:F12 1:1, mezcla con HEPES, L-Gln, 500 mL (DMEM/F12 No. de catálogo Lonza 12-719F), suero fetal de bovino inactivado caliente al 10% (No. de catálogo Gibco 16140-071), 5 mL de Pen-Strep 100X (No. de catálogo Gibco 15140-122), 5 mL de L-Glutamina 100X (No. de catálogo Gibco 25030-081), 700 µg/mL de higromicina (No. de catálogo Invitrogen 10687010) y 15 µg/mL de blasticidina (No. de catálogo Gibco R21001). Se contó una muestra de 1 mL de la suspensión celular en medio de crecimiento en un Becton Dickinson ViCell para determinar la viabilidad celular y el conteo celular por mL. La suspensión celular restante entonces se ajustó con el medio de crecimiento para suministrar 1600 células viables por pozo utilizando un dispensador de reactivo de matriz Combi Multidrop y las células se distribuyeron en una placa de ensayo blanca tratada con cultivo de tejidos de 384 pozos (Corning 3570). La placa de ensayo entonces se incubó durante 48 horas a 37 °C en un ambiente humidificado (O_2 al 95%, CO_2 al 5%).

Las concentraciones variantes de cada compuesto que se va a probar (en DMSO) se diluyeron en la solución amortiguadora de ensayo [HBSS con Calcio/Magnesio (No. de

catálogo Lonza/BioWhittaker 10-527F) / BSA al 0.1% (No. de catálogo Sigma Aldrich A7409-1L)/ HEPES 20 mM (No. de catálogo Lonza/BioWhittaker 17-737E)] que contenía 3-isobutil-1-metilxantina 100 µM (IBMX; No. de catálogo Sigma I5879). La concentración final de DMSO en el la mezcla de solución amortiguadora del compuesto/ensayo fue de 1%.

Después de 48 horas, el medio de crecimiento se retiró de los pozos de la placa de ensayo y las células se trataron con 20 µL del compuesto diluido en serie en la solución reguladora de ensayo durante 30 minutos a 37 °C en un ambiente humidificado(O_2 al 95%, CO_2 al 5%). Después de una incubación de 30 minutos, se agregaron a cada pozo 10 µL de d2 cAMP etiquetado y 10 µL del anticuerpo anti-cAMP (ambos diluidos 1:20 en solución amortiguadora de lisis celular; como se describe en el protocolo de ensayo del fabricante) se agregó a cada pozo de la placa de ensayo. Las placas entonces se incubaron a temperatura ambiente y después de 60 minutos, se leyeron los cambios en la señal HTRF con un lector de placas de múltiples etiquetas Envision 2104 utilizando una excitación de 330 nm y emisiones de 615 y 665 nm. Los datos sin procesar se convirtieron a nM de cAMP mediante la interpolación de una curva estándar de cAMP (como se describe en el protocolo de ensayo del fabricante) y el por ciento de efecto se

determinó relativo a la concentración de saturación del agonista completo GLP-1 (1 μM) incluido en cada placa. Las determinaciones de EC_{50} se hicieron a partir de las curvas de dosis-respuesta del agonista analizadas con un programa de ajuste de la curva utilizando una ecuación logística de dosis-respuesta de 4 parámetros.

En la Tabla 3, se presentan los datos del ensayo en dos (2) figuras significativas como la media geométrica (las EC_{50}) y la media aritmética (Emax) basadas en el número de repeticiones listadas (Número). Una celda en blanco significa que no hubo datos para ese ejemplo o no se calculó la Emax.

Tabla 3. Actividad biológica para los Ejemplos 1 – 102.

Ej. No.	Ensayo 1 EC_{50} (nM)	Ensayo 1 Emax (%)	Ensayo 1 Número	Ensayo 2 EC_{50} (nM)	Ensayo 2 Emax (%)	Ensayo 2 Número
1	880	99	3	>20000		1
2*	6.6	81	5	260	100	4
3	1.3	94	3	45	120	3
4	1600	87	3	>20000		1
5**	1.3	89	6	23	97	7
6	140	89	7	2400	89	5
7**	0.26	98	3	3.1	93	12
8***	0.30	92	6	3.6	91	6
9***	73	88	9	1600	90	4
10****	0.96	99	5	17	96	8
11	290	78	3			
12	29	83	3	690	92	3
13	4.5	95	3	38	110	3
14	7	95	6	79	85	5
15	>18000	100	3	>20000		1
16	7.7	90	3	120	64	3
17	0.079	97	3	1.1	96	4
18	210	97	3	1000	87	3
19	1.2	87	3	25	100	3
20	17	85	3	270	100	3
21	>20000		1	>20000		1
22	>20000		1			
23	680	76	3			
24	1.4	82	3	49	110	3
25	>20000		1	>20000		1
26	>20000		1	>20000		1
27	61	98	3	1000	100	3
28	480	87	3			
29	5.3	87	4	150	93	3

30	45	86	4	1100	77	4
31	190	88	3	1900	65	3
32	18	86	3	450	87	3
33	2.6	85	3	100	86	3
34	7.8	98	3	110	88	3
35	6.6	86	3	170	89	3
36	760	85	3			
37	81	100	3	1000	83	3
38	10	87	3	240	73	3
39	200	83	3			
40	14	88	3	130	73	3
41	91	78	3	2000	74	2
42	120	93	3	1700	83	3
43	3.5	88	4	65	86	3
44	160	78	4			
45	9.9	81	3	220	79	3
46	5.2	95	4	57	96	3
47	42	75	3	1400	76	4
48	14	81	3	280	73	3
49	230	93	3			
50	12	87	4	140	92	4
51	19	80	3	280	81	3
52	32	85	3	570	80	3
53	3.1	87	3	52	84	4
54	18	82	3	160	64	3
55	74	81	3	1100	50	3
56	1.2	87	4	11	81	3
57	15	86	3	500	98	3
58	4	98	3	23	88	4
59	74	85	3	680	53	3
60	15	82	3	240	60	3
61	10	79	3	240	85	3

62	2.2	94	3	82	95	3
63	5.2	91	3	66	96	3
64	9.2	94	3	91	80	3
65	1.2	99	3	11	99	6
66	51	82	3	850	74	3
67	710	83	3			
68	73	89	3	1200	94	3
69	10	100	3	8.3	98	3
70	2.8	100	4	97	100	4
71	6.8	80	4	74	80	3
72	14	76	3	310	80	3
73	1.7	98	3	10	100	3
74	460	90	3			
75	65	82	3	1000	71	3
76	0.77	93	3	7.6	100	3
77	53	89	3	1700	92	3
78	4.5	89	4	78	100	3
79	1.4	85	3	21	85	3
80	1.1	87	3	6.9	96	4
81	29	110	3	54	110	3
82	47	83	3	1000	83	3
83	3.4	85	4	44	88	4
84	9.1	93	3	100	86	3
85	230	80	3			
86	24	91	3	410	100	3
87	570	89	3			
88	17	86	3	360	91	3
89	130	85	3	2900	87	3
90	>20000		1			
91	14000	100	3	>20000		1
92	4.2	90	5	72	83	3
93	>6500	84	5	>20000		1

94	12	89	5	360	87	3
95****	220	77	3	>13000		5
96	1.1	85	3	11	93	4
97	14	86	3	140	93	4
98	50	97	3	440	95	3
99	2.8	99	4	5.4	91	2
100				7.6	99	1
101				19	74	1
102	600	86	4			

*probados como sales de amonio y trifluoroacetato

**Probados como sales de amonio y 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio (Tris) y ácido libre

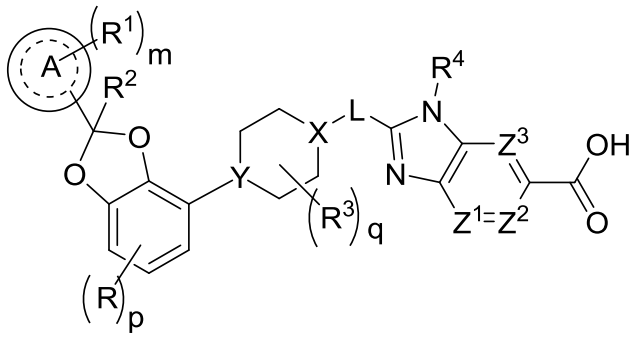
***Probados como sal de amonio y ácido libre

****Probados como sal de formiato y ácido libre

Todas las patentes, solicitudes de patente y referencias mencionadas en la presente se incorporan por consiguiente para referencia en su totalidad

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I,



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R es F, Cl, o –CN;

p es 0 o 1;

El anillo A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros;

m es 0, 1, 2, o 3;

cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, –CN, alquilo de $-C_{1-3}$, o alquilo de $-OC_{1-3}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3} se sustituye con 0 a 3 átomos de F;

R^2 es H o alquilo de $-C_{1-3}$, en donde el alquilo se sustituye con 0 a 1 OH;

cada R^3 es independientemente F, –OH, –CN, alquilo de $-C_{1-3}$, alquilo de $-OC_{1-3}$, o cicloalquilo de $-C_{3-4}$, o 2 R^3 pueden ciclarse juntos para formar

espirocicloalquilo de $-C_{3-4}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3}, cicloalquilo, o espirocicloalquilo pueden sustituirse como lo permita la valencia con 0 a 3 átomos de F y con 0 a 1 –OH;

q es 0, 1, o 2;

X-L es $N-CH_2$, $CHCH_2$, o ciclopropilo;

Y es CH o N;

R^4 es alquilo de $-C_{1-3}$, alquileno de $-C_{0-3}$-Cicloalquilo de C_{3-6}, alquileno de $-C_{0-3}-R^5$, o -alquileno de $C_{1-3}-R^6$, en donde tal alquilo puede sustituirse como lo permita la valencia con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de 0 a 3 átomos de F y 0 a 1 sustituyente seleccionado de -alquileno de C_{0-1}-CN, -alquileno de $C_{0-1}-OR^O$, $-SO_2-N(R^N)_2$, $-C(O)-N(R^N)_2$, $-N(C=O)(R^N)$, y $-N(R^N)_2$, y

en donde tal alquileno y cicloalquilo se pueden sustituir independientemente como lo permita la valencia con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de 0 a 2 átomos de F y 0 a 1 sustituyente seleccionado de -alquileno de C_{0-1}-CN, -alquileno de $C_{0-1}-OR^O$, y $-N(R^N)_2$;

R^5 es un heterocicloalquilo de 4- a 6-miembros, en donde tal heterocicloalquilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 1 oxo (=O),

0 a 1 –CN,

0 a 2 átomos de F y

0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de $-C_{1-3}$ y alquilo de $-OC_{1-3}$, en donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3} pueden sustituirse con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 3 átomos de F,

0 a 1 –CN y

0 a 1 $-OR^O$;

R^6 es un heteroarilo de 5- a 6-miembros, en donde tal heteroarilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 2 halógenos,

0 a 1 sustituyente seleccionado de $-OR^O$ y $-N(R^N)_2$ y

0 a 2 alquilo de $-C_{1-3}$, en donde el alquilo puede sustituirse con 0 a 3 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 3 átomos de F y

0 a 1 $-OR^O$;

cada R^O es independientemente H, o alquilo de $-C_{1-}$

$_3$, en donde el alquilo de C_{1-3} puede sustituirse con 0 a 3 átomos de F;

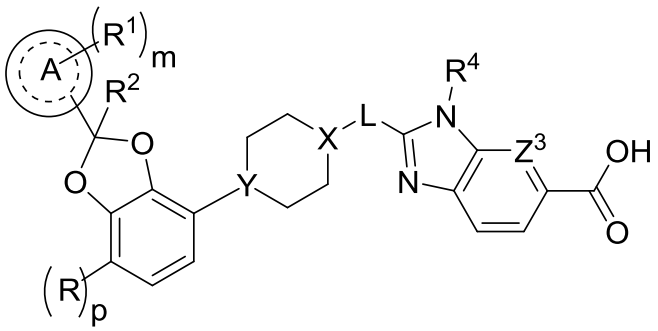
cada R^N es independientemente H, o alquilo de $-C_{1-3}$;

Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno $-CR^Z$, o

uno de Z^1, Z^2 y Z^3 es N y los otros dos son $-CR^Z$; y

cada R^Z es independientemente H, F, Cl, o $-CH_3$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula II



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R es F;

p es 0 o 1;

El anillo A es fenilo o piridinilo;

m es 0, 1, o 2;

cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, $-CN$, alquilo de $-C_{1-3}$, o alquilo de $-OC_{1-3}$, en

donde el alquilo de alquilo de C_{1-3} y alquilo de OC_{1-3} se sustituye con 0 a 3 átomos de F;

R^2 es H o CH_3;

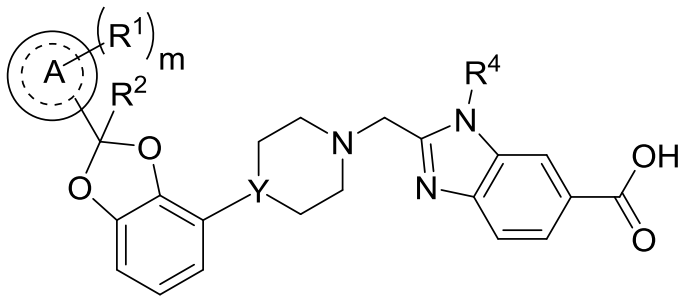
X-L es N-CH_2, o ciclopropilo;

Y es CH o N;

Z^3 es $-CR^Z$ o N; y

R^Z es H, F, Cl, o $-CH_3$.

3. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula III



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

El anillo A es fenilo o piridinilo;

m es 0, 1, o 2;

cada R^1 se selecciona independientemente de F, Cl, o $-CN$;

R^2 es H o CH_3; y

Y es CH o N.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_4 es $-CH_2-R^5$, en donde R^5 es el heterocicloalquilo de 4- a 5-miembros, en donde tal heterocicloalquilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 2 átomos de F y

0 a 1 sustituyente seleccionado de $-OCH_3$ y $-CH_2OCH_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_4 es $-CH_2-R^6$, en donde R^6 es el heteroarilo de 5-miembros, en donde tal heteroarilo puede sustituirse con 0 a 2 sustituyentes como lo permita la valencia seleccionados independientemente de:

0 a 2 halógenos, en donde el halógeno se selecciona independientemente de F y Cl,

0 a 1 $-OCH_3$ y

0 a 1 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, o $-CH_2CH_2OCH_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en

donde el compuesto es

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, o

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico,

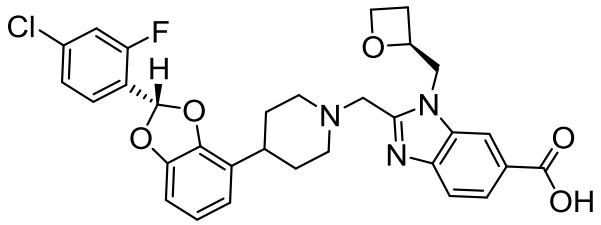
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto que es ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal es una sal tris.

10. Un compuesto que es ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-

il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, como un ácido libre.

11. Un compuesto que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 es CH_3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-

ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-

ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

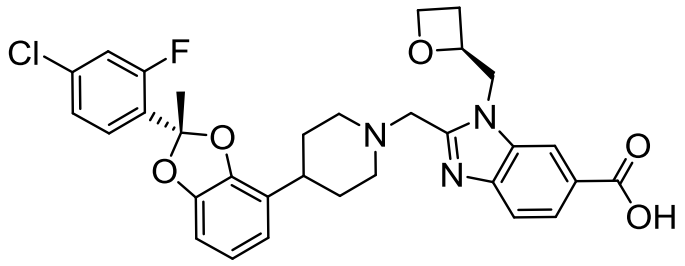
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Un compuesto que es ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde la sal es una sal tris.

16. Un compuesto que es ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-

bencimidazol-6-carboxílico, como un ácido libre.

17. Un compuesto que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

19. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el compuesto es

ácido 2-({4-[(2R)-2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-

oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20. Un compuesto que es

ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico,

como un ácido libre.

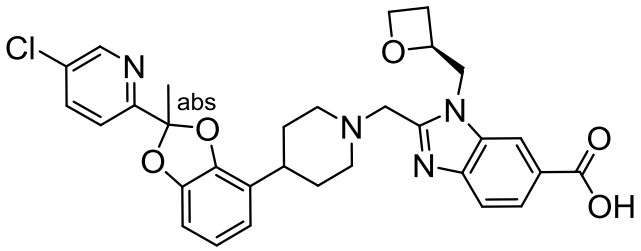
21. Un compuesto que es

ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o

ácido 2-({4-[(2R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal es una sal tris.

22. Un compuesto que es ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2:



DIAST-X2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Una forma cristalina (Forma I) de una sal anhidra de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio del ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación CuKα)

que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 8.5 ± 0.2°; 10.1± 0.2°; 14.7± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

24. La forma cristalina de la reivindicación 23 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en al menos tres picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 8.5 ± 0.2°; 10.1± 0.2°; 14.7± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

25. La forma cristalina de la reivindicación 23 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en al menos cuatro picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 8.5 ± 0.2°; 10.1± 0.2°; 14.7± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

26. La forma cristalina de la reivindicación 23 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en al menos cinco picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 8.5 ± 0.2°; 10.1± 0.2°; 14.7± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

27. La forma cristalina de la reivindicación 23 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ, en 3.7 ± 0.2° y 7.3 ± 0.2°.

28. La forma cristalina de la reivindicación 23

que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; y 14.7 ± 0.2°.

29. La forma cristalina de la reivindicación 27 o 28, en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo además comprende al menos un pico, en términos de 2θ, seleccionado de 8.5± 0.2°; 10.1± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

30. La forma cristalina de la reivindicación 29 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 14.7 ± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

31. La forma cristalina de la reivindicación 30 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 3.7 ± 0.2°; 7.3 ± 0.2°; 8.5 ± 0.2°; 10.1± 0.2°; 14.7± 0.2°; y 16.9± 0.2°.

32. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 31 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

33. Una forma cristalina (Forma A) de una sal anhidra de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio del ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-

ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación CuKα) que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; 15.7± 0.2°; y 17.6± 0.2°.

34. La forma cristalina de la reivindicación 33 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; 15.7± 0.2°; y 17.6± 0.2°.

35. La forma cristalina de la reivindicación 33 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ, en 7.7 ± 0.2° y 17.6 ± 0.2°.

36. La forma cristalina de la reivindicación 33 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; y 17.6 ± 0.2°.

37. La forma cristalina de la reivindicación 33 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; y 15.7 ± 0.2°.

38. La forma cristalina de la reivindicación 33

que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, en 7.7 ± 0.2°; 15.2 ± 0.2°; 15.7± 0.2°; y 17.6± 0.2°.

39. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

40. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

41. Un método para tratar una enfermedad o trastorno cardiometabólico y asociado que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste de T1D, T2DM, pre-diabetes, T1D idiopática, LADA, EOD, YOAD, MODY, diabetes relacionada con desnutrición, diabetes gestacional, hiperglicemia, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal, retinopatía diabética, disfunción del

adipocito, deposición adiposa visceral, apnea del sueño, obesidad, trastornos alimenticios, ganancia de peso a partir del uso de otros agentes, deseo excesivo de azúcar, dislipidemia, hiperinsulinemia, NAFLD, NASH, fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, complacencia vascular deteriorada, falla cardíaca congestiva, infarto al miocardio, apoplegía, apoplegía hemorrágica, apoplegía isquémica, lesión cerebral traumática, hipertensión pulmonar, restenosis posterior a la angioplastía, claudicación intermitente, lipemia post-prandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, Enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, degeneración macular, cataratas, glomerulosclerosis, falla renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, ataques isquémicos transitorios, restenosis vascular, metabolismo de la glucosa deteriorado, padecimientos deteriorados de glucosa plasmática en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, trastornos de la piel y tejido conectivo, psoriasis, ulceraciones del pie, colitis ulcerativa, hiperapolipoproteinemia B, enfermedad

de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome de intestino irritable, prevención o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. y tratamiento de adicción.

42. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 39 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

43. Un método para tratar una enfermedad o trastorno cardiometabólico y asociado que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 39, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste de T1D, T2DM, pre-diabetes, T1D idiopática, LADA, EOD, YOAD, MODY, diabetes relacionada con desnutrición, diabetes gestacional, hiperglicemia, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal, retinopatía diabética, disfunción del adipocito, deposición adiposa visceral, apnea del sueño, obesidad, trastornos alimenticios, ganancia de peso a partir del uso de otros agentes, deseo excesivo de azúcar, dislipidemia,

hiperinsulinemia, NAFLD, NASH, fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, complacencia vascular deteriorada, falla cardíaca congestiva, infarto al miocardio, apoplegía, apoplegía hemorrágica, apoplegía isquémica, lesión cerebral traumática, hipertensión pulmonar, restenosis posterior a la angioplastía, claudicación intermitente, lipemia post-prandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, Enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, degeneración macular, cataratas, glomerulosclerosis, falla renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, ataques isquémicos transitorios, restenosis vascular, metabolismo de la glucosa deteriorado, padecimientos deteriorados de glucosa plasmática en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, trastornos de la piel y tejido conectivo, psoriasis, ulceraciones del pie, colitis ulcerativa, hiperapolipoproteinemia B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome de intestino

irritable, prevención o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. y tratamiento de adicción.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan en la presente ácidos 6-carboxílicos de bencimidazoles y 4-aza-, 5-aza- y 7-aza-bencimidazoles como agonistas de GLP-1R, procesos para elaborar tales compuestos y métodos que comprenden administrar tales compuestos a un mamífero en necesidad de los mismos.