

PIRIDINIL Y PIRAZINIL- (AZA) INDOLSULFONAMIDAS**Antecedentes de la Invención**

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs, por
5 sus siglas en inglés) constituyen la familia más grande de
receptores de membrana en la célula. Ellos transducen señales
extracelulares a sistemas de efectos intracelulares y están
involucrados en una gran variedad de fenómenos fisiológicos,
por lo que representan los objetivos más comunes de los
10 fármacos, aunque las terapias actuales apuntan a un pequeño
porcentaje de GPCRs.

Los GPCRs responden a una amplia gama de ligandos.
Debido al progreso en la secuenciación del genoma humano,
para aproximadamente el 25% de los más de 400 GPCRs (sin
15 incluir los GPCRs olfativos) que se han identificado,
todavía falta un ligando definido fisiológicamente relevante.
Estos receptores son conocidos como "GPCRs huérfanos". Se
espera que la "desorfanización" y la identificación de sus
roles *in vivo* clarifiquen nuevos mecanismos reguladores y,
20 por lo tanto, que muestren nuevos objetivos farmacológicos.
Si GPR17 es tal receptor huérfano es todavía un tema de
debate. Filogenéticamente, GPR17 está estrechamente
relacionado con los receptores de nucleótido P2Y y los
receptores de cisteinilleucotrieno (CysLT1, CysLT2), con una
25 identidad de secuencia de aminoácidos de entre

aproximadamente el 30 y alrededor del 35%, respectivamente.

Los análisis Northern blot y RT-PCR de tejidos múltiples indican una expresión predominante de GPR17 en el sistema nervioso central (SNC) (Ciana *et al.*, 2006, EMBO J 5 25(19): 4615; Blasius *et al.*, 1998, J Neurochem 70(4):1357) y adicionalmente en el corazón y el riñón, es decir, órganos que típicamente sufren daño isquémico. Se han identificado dos isoformas GPR17 humanas que difieren solo por la longitud de su extremo N-terminal. La isoforma GPR17 corta codifica 10 para una proteína de 339 aminoácidos y motivos transmembrana típicos de rodopsina tipo siete. La isoforma larga codifica para un receptor con un N-terminal más largo de 28 aminoácidos (Blasius *et al.*, 1998). El GPR17 está altamente conservado entre las especies de vertebrados (~ 90% de 15 identidad de la secuencia de aminoácidos para los ortólogos de ratas y ratones), lo que puede constituir una característica ventajosa para el desarrollo de ligandos de moléculas pequeñas y modelos animales en un contexto de descubrimiento de fármacos.

20 En el informe original de desorfanización, GPR17 se identificó como un receptor dual para nucleótidos de uracilo y cisteinilleucotrienos (cysLTs) LTC₄ y LTD₄, respectivamente, basados en los análisis de inhibición cAMP y de unión a ³⁵SGTPyS, así como en la obtención de imágenes de 25 calcio de una sola célula (Ciana *et al.*, 2006, *ibid*). Se

proporcionaron pruebas de la funcionalidad de GPR17 en diferentes fondos celulares, como las células 1321N1, COS7, CHO y HEK293 (Ciana *et al.*, 2006, *ibid*). Posteriormente, un estudio independiente confirmó la activación de GPR17 por los nucleótidos de uracilo, pero no pudo recapitular la activación por CysLT (Benned-Jensen y Rosenkilde, 2010, *Br J Pharmacol*, 159(5):1092). Sin embargo, recientes informes independientes (Qi *et al.*, 2013, *J Pharmacol Ther* 347.1, 38; Hennen *et al.*, 2013, *Sci Signal* 6, 298) sugirieron una falta de capacidad de respuesta de GPR17 a los nucleótidos de uracilo y CysLT en diferentes antecedentes celulares de manera estable que expresan GPR17 (1321N1, CHO, células HEK293). También se ha propuesto un nuevo papel regulador para GPR17: GPR17, tras la coexpresión con el receptor CysLT1, hizo que el receptor CysLT1 no respondiera a sus mediadores de lípidos endógenos LTC4 y LTD4. Se requieren investigaciones adicionales para probar la farmacología y el funcionamiento de GPR17 con mayor profundidad.

Los fármacos que modulan la actividad GPR17 pueden tener efectos neuroprotectores, antiinflamatorios y antiisquémicos y, por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de la isquemia cerebral, cardíaca y renal, y el accidente cerebrovascular (documento WO 2006/045476), y/o para mejorar la recuperación de estos eventos (Bonfanti *et al.*, *Cell Death and Disease*, 2017, 8, e2871).

También se cree que los moduladores GPR17 están involucrados en la absorción de alimentos, la insulina y las respuestas de leptina y, por lo tanto, se afirma que tienen un papel en el tratamiento de la obesidad (documento WO 5 2011/113032).

Además, existe una fuerte evidencia de que GPR17 está involucrado en los procesos de mielinización y que los moduladores negativos de GPR17 (antagonistas o agonistas inversos) pueden ser medicamentos valiosos para el 10 tratamiento o el alivio de trastornos de la mielinización como la esclerosis múltiple o la lesión de la médula espinal (Chen et al., Nature neuroscience 2009, 12(11): 1398-1406; Ceruti et al; Brain: a journal of neurology 2009 132(Pt 8): 2206-18; Hennen et al., Sci Signal, 6, 2013, 298; Simon et al 15 J Biol Chem 291, 2016, 705; Fumagalli et al., Neuropharmacology 104, 2016, 82). Más recientemente, dos grupos mostraron que los ratones GPR17-/-"knock-out" adultos tuvieron una remielinización más rápida que la de los compañeros de camada de tipo salvaje después de que la LPC 20 indujo la desmielinización en la médula espinal (Lu et al., Scientific Reports, 2018, 8: 4502) o en el cuerpo calloso (Ou et al., J. Neurosci., 2016, 36(41):10560). En contraste, se ha demostrado que la activación de GPR17 inhibe la maduración de las células precursoras de oligodendrocitos (OPC, por sus 25 siglas en inglés), lo que evita la mielinización efectiva

(Simon *et al.*, supra). Esto confirmó una vez más un posible papel crucial en el GPR17 en el proceso de remielinización y como un objetivo de fármaco prometedor en las enfermedades desmielinizantes. La identificación de antagonistas o agonistas inversos de GPR17 potentes y selectivos sería, por lo tanto, de importancia significativa en el tratamiento de trastornos de mielinización.

Se sabe que varias enfermedades de mielinización serias son causadas por trastornos en la mielinización, ya sea por una pérdida de mielina (generalmente llamada desmielinización) y/o por una falla del cuerpo para formar la mielina (a veces llamada dismielinización). Las enfermedades de mielinización pueden ser idiopáticas o secundarias a ciertos eventos desencadenantes como, por ejemplo, lesión cerebral traumática o infección viral. Las enfermedades de mielinización pueden afectar principalmente el sistema nervioso central (SNC), pero también pueden afectar al sistema nervioso periférico. Las enfermedades de mielinización incluyen, entre otras, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (también conocida como enfermedad de Devic), leucodistrofias, síndrome de Guillain-Barré y muchas otras enfermedades como se describe con más detalle más adelante (ver también, por ejemplo, Love, *J Clin Pathol*, 59, 2006, 1151, Fumagalli *et al.*, supra). Las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la

enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y la atrofia multisistémica (MSA) también se han asociado fuertemente con una disminución de la mielinización recientemente (véase, por ejemplo, Etle et al., Mol Neurobiol 53, 2016, 3046; Jellinger y Welling, Disorders, 31, 2016; 1767; Kang et al., Nature Neurosci 6, 2013, 571; Bartzokis, Neurochem Res(2007)32: 1655).

La esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés) es un trastorno crónico progresivo. Es una enfermedad autoinmune inflamatoria que causa daño a los oligodendrocitos, desmielinización y, en última instancia, pérdida axonal, lo que lleva a un amplio espectro de signos y síntomas de una enfermedad neurológica grave, como p. e., fatiga, mareos, movilidad y problemas para caminar, dificultad para hablar y tragar, dolor y otros. La MS toma varias formas, con nuevos síntomas que ocurren en ataques aislados (formas recurrentes) o se acumulan con el tiempo (formas progresivas). Si bien ciertos síntomas pueden desaparecer por completo entre los ataques aislados, a menudo persisten problemas neurológicos graves, especialmente a medida que la enfermedad avanza a una forma más progresiva. Según la Asociación de Esclerosis Múltiple de América, aproximadamente 400,000 personas han sido diagnosticadas con MS en los Estados Unidos de América y hasta 2.5 millones en

todo el mundo, con un estimado de 10,000 nuevos casos diagnosticados en los Estados Unidos de América cada año. La esclerosis múltiple es de dos a tres veces más común en mujeres que en hombres.

5 No se conoce ningún tratamiento ni cura causal para la esclerosis múltiple ni muchas otras enfermedades de la mielinización. Los tratamientos suelen ser sintomáticos e intentan mejorar la función después de un ataque y prevenir nuevos ataques, abordando el componente inflamatorio de la enfermedad. Los fármacos inmunomoduladores suelen ser solo moderadamente efectivos, en particular si la enfermedad progresa, pero pueden tener efectos secundarios y ser mal tolerados. Además, la mayoría de los fármacos disponibles, como los interferones β , el acetato de glatiramero o los anticuerpos terapéuticos solo están disponibles en forma inyectable y/o solo abordan el componente inflamatorio de la enfermedad, pero no la desmielinización directamente. Otros fármacos, como los corticosteroides, muestran efectos antiinflamatorios e inmunosupresores poco específicos, lo que potencialmente conduce a efectos secundarios crónicos, como los que se manifiestan en el síndrome de Cushing, por ejemplo.

 Por lo tanto, existe una fuerte necesidad de un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de enfermedades de la mielinización, como la MS, preferiblemente para un fármaco que sea adecuado para la administración oral.

Idealmente, un medicamento de este tipo revertiría el proceso de desmielinización al disminuir la desmielinización y/o al promover la remielinización de las neuronas impactadas. Un compuesto químico que disminuye efectivamente la actividad
5 del receptor GPR17 podría cumplir estos requisitos.

Sin embargo, solo se conocen pocos compuestos químicos que modulen efectivamente la actividad de GPR17.

El documento WO 2005/103291 sugiere el ácido
amino levulínico de moléculas endógenas (5-ALA) y el
10 porfobilinogen (PBG) como ligandos de activación para GPR17, describe los efectos analgésicos de un agonista de GPR17 y propone el uso de agonistas de GPR17 para tratar el dolor neuropático y como herramientas en ensayos de tamizado de GPR17. Sin embargo, la afinidad informada de 5-ALA y PBG es
15 bastante baja y las cantidades necesarias en los ensayos son significativas, principalmente en el intervalomicromolar de tres dígitos para 5-ALA o incluso en el intervalomM para PBG, lo que hace que ambos compuestos no sean muy adecuados para uso en ensayos de detección de rutina o incluso para terapia.
20 Además, el PBG es un compuesto reactivo químicamente inestable que se descompone rápidamente después de la exposición al aire y la luz, lo que hace que no sea práctico manejarlo de manera rutinaria. Por lo tanto, estos compuestos no ofrecen un punto de partida prometedor para desarrollar
25 moduladores GPR17 negativos terapéuticamente eficaces.

Montelukast y pranlukast se desarrollaron originalmente como antagonistas de los receptores de leucotrienos y recientemente se descubrió que también actúan sobre el receptor GPR17 (Ciana *et al.*, EMBO J. 2006, 25, 4615-4627). Sin embargo, los resultados posteriores en un ensayo funcional fueron contradictorios para montelukast (Hennen *et al.*, 2013, *ibid*), mientras que la inhibición farmacológica de GPR17 con pranlukast promueve la diferenciación de ratón primario (Hennen *et al.*, 2013, *ibid*) y oligodendrocitos de rata (Ou *et al.*, J. Neurosci. 36, 2016, 10560-10573). Pranlukast incluso se enfoca en el efecto de la depresión de GPR17 en un modelo de lisolecitina de desmielinización focal porque los ratones de tipo salvaje tratados con pranlukast y los "knock-out" GPR17 muestran un inicio más temprano de remielinización (Ou, *ibid*). Estos resultados apoyan firmemente la hipótesis de que los inhibidores de GPR17 ofrecen potencial para el tratamiento de enfermedades desmielinizantes humanas.

Sin embargo, la afinidad de montelukast y pranlukast a GPR17 está solo en el intervalomicro molar alto (Köse *et al.*, ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 326-330). Dada la alta unión a proteínas de ambos compuestos y su pobre penetración en el cerebro, es poco probable que puedan alcanzar concentraciones libres lo suficientemente altas como para unirse a los receptores GPR17 en cantidades adecuadas

para la terapia humana. Además, los resultados obtenidos *in vivo* con estos compuestos son difíciles de interpretar debido a su confusa alta afinidad por los receptores CYSLT1. Las reacciones cruzadas a otros receptores complican aún más su uso para apuntar a GPR17.

El documento US 8,623,593 describe ciertos ácidos indol-2-carboxílicos como agonistas de GPR17 y su uso en ensayos de tamizado. Sin embargo, estos derivados son todos potentes agonistas y no son adecuados para regular negativamente la actividad de GPR17 según sea necesario en el tratamiento de trastornos de la mielinización como la MS. Además, esta clase de activadores de GPR17 no pasa suficientemente la barrera hematoencefálica debido a sus grupos carboxilo fácilmente ionizables, y por lo tanto no eran compuestos de plomo adecuados para desarrollar moduladores de GPR17 negativos. Ver también Baqi *et al.*, Med. Chem. Commun., 2014, 5, 86 y Köse *et al.*, 2014, *ibid.*

El documento WO 2013/167177 sugiere ciertos compuestos de feniltriazol y benzodiazepina como antagonistas de GPR17. Sin embargo, los compuestos descritos se seleccionaron únicamente en función de los resultados de la selección por sí mismos y no se proporcionaron datos biológicos. Los inventores de la presente solicitud no pudieron confirmar la actividad moduladora del antagonista de GPR17 de ninguno de los ligandos supuestos propuestos por los autores de esta solicitud de

patente anterior hasta el momento.

Por lo tanto, existe la necesidad de identificar moduladores potentes, preferiblemente moduladores negativos, en particular agonistas inversos de GPR17 que sean capaces de
 5 disminuir efectivamente la actividad de GPR17, preferiblemente durante la administración oral.

Breve Descripción de la Figuras

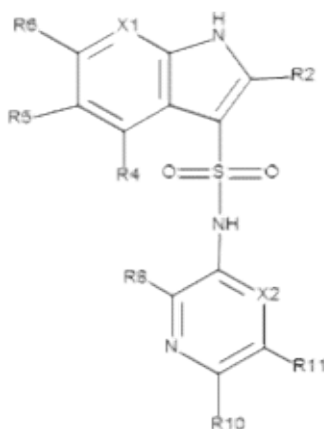
La Figura 1 muestra el efecto del compuesto I-22 sobre la expresión de la mielina en un ensayo de
 10 oligodendrocitos/mielinización.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos que actúan como moduladores negativos del receptor GPR17. En una modalidad preferida, los compuestos actúan como agonistas
 15 negativos del receptor GPR17, inhibiendo así un GPR17 constitucionalmente activo.

En una modalidad, los compuestos tienen la estructura de la fórmula I

20



25

en donde X1 es N o C (R7),

R2 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno o flúor,

R4 es hidrógeno o flúor,

5 R5 es hidrógeno o halógeno,

R6 se selecciona entre halógeno, ciano, cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquilmetoxi de C₃₋₅, feniloxi, benciloxi, bencilmetoxi, piridinilmetoxi, alcoxi de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada cicloalquilo, bencilo, 10 piridinilo, alquilo y alcoxi pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alcoxi de C₁₋₂ y fluoroalcoxi de C₁₋₂, o

R6 junto con R7 y los átomos de C a los que están unidos forman un anillo aromático o no aromático de cinco o 15 seis miembros que puede comprender uno o dos heteroátomos formadores de anillo, en donde el anillo es preferiblemente un fenilo o piridilo, y en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con uno a tres residuos R13,

R7, si está presente, se selecciona entre 20 hidrógeno, halógeno, ciclopropilo, ciclopropiloxi, alcoxi de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi de C₁₋₂, fluoroalcoxi de C₁₋₂ y ciano, o

R7 forma un anillo junto con R6 como se describe 25 anteriormente,

R8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, metoxi, etoxi, fluorometoxi y fluoroetoxi,

R10 se selecciona entre hidrógeno, ciano, halógeno, cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquilmetoxi de C₃₋₅, alcoxide C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄, en donde cada cicloalquilo, cicloalquilo de C₃₋₅, alcoxide C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄ se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alcoxide C₁₋₃, fluoroalcoxide C₁₋₃ y ciano,

R11 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,
10 X2 es N o C(R12),

R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y halógeno,

R13, en cada aparición, se selecciona independientemente de halógeno, hidroxide C₁₋₃, ciano, metilo, metoxide C₁₋₃, fluorometilo y fluorometoxide C₁₋₃,

15 y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad de los compuestos de Fórmula I, R6 se forma junto con R7 y los átomos de carbono a los que R6 y R7 están unidos a un fenilo no sustituido o sustituido, piridilo no sustituido o sustituido, o cicloalquilo de C₅₋₆ no sustituido o sustituido, en donde cada sustitución, si está presente, un anillo formado por R6 y R7, se selecciona preferiblemente de flúor, cloro, ciano, hidroxide C₁₋₃, metilo, fluorometilo, metoxide C₁₋₃ y fluorometoxide C₁₋₃,

25 En cada caso, donde los compuestos de la presente

invención contienen un grupo R6 y un grupo R7 que, junto con los átomos que forman el anillo del sistema de anillo bicíclico al que están unidos, forman otro ciclo seleccionado de fenilo y piridilo, este ciclo junto con la porción

5 bicíclica al que está anulado, forma una porción tricíclica que se selecciona preferiblemente entre 1H-benzo[g]indol-3-ilo y 1H-pirrolo[3,2-h]quinolin-3-ilo, respectivamente. En una modalidad, cualquier sustitución de la porción 1H-pirrolo[3,2-h]quinolin-3-ilo está preferiblemente en la

10 posición 8 para dar como resultado, por ejemplo, 8-(fluorometil)-1H-pirrolo[3,2-h]quinolina.

Una modalidad se refiere a compuestos de fórmula I, en donde

X1 es N o C(R7),

15 R2 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno o flúor,

R4 es hidrógeno o flúor,

R5 es hidrógeno o halógeno,

R6 se selecciona entre halógeno, ciano, 20 ciclopropilo, bencilo, benciloxi, piridinilmetoxi, alcoxi de C₁₋₂ y alquilo de C₁₋₂, en donde cada ciclopropilo, bencilo, piridinilo, alquilo y alcoxi se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alcoxi de C₁₋₂ y fluoroalcoxi de C₁₋₂, o

25 R6 junto con R7 y los átomos de C a los que están

unidos forman un anillo piridilo, de manera que el piridilo junto con el sistema de anillo bicíclico al que está anulado forma una 1H-pirrolo[3,2-h]quinolina, en donde el anillo piridilo está sustituido con uno o dos residuos R13 o,
5 preferiblemente, no sustituido,

R7, si está presente, se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciclopropilo, ciclopropilo, alcoxide de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada alquilo y alcoxide pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados
10 de halógeno, alcoxide de C₁₋₂, fluoroalcoxide de C₁₋₂ y ciano, o

R7 forma un anillo junto con R6 como se describe anteriormente,

R8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, metoxi, etoxi, fluorometoxi y fluoroetoxi,

15 R10 se selecciona entre hidrógeno, ciano, halógeno, cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquilmeto de C₃₋₅, alcoxide de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄, en donde cada cicloalquilo, cicloalquilo, alquilo y alcoxide se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados entre
20 halógeno, alcoxide de C₁₋₃, fluoroalcoxide de C₁₋₃ y ciano,

R11 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

X2 es N o C(R12),

R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y halógeno,

R13, en cada aparición, se selecciona
25 independientemente de flúor, cloro, ciano, hidroxide, metilo,

metoxi, fluorometilo y fluorometoxi,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad se refiere a un compuesto de fórmula

5 I,

en donde

X1 es N o C(R7),

R2 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno o flúor,

10 R4 es hidrógeno o flúor,

R5 es hidrógeno o halógeno,

R6 se selecciona entre halógeno, ciano, cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquilmetoxi de C₃₋₅, benciloxi, bencilmetoxi, piridinilmetoxi, alcoxi de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada cicloalquilo, bencilo, piridinilo, alquilo y alcoxi se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alcoxi de C₁₋₂ y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R7, si está presente, se selecciona entre
20 hidrógeno, halógeno, ciclopropilo, ciclopropiloxi, alcoxi de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi de C₁₋₂, fluoroalcoxi de C₁₋₂ y ciano, en donde preferiblemente, R7 se selecciona entre hidrógeno y
25 halógeno, en particular entre hidrógeno y flúor,

R8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, metoxi, etoxi, fluorometoxi y fluoroetoxi,

R10 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquilmetoxi de C₃₋₅, alcoxide C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄, en donde cada cicloalquilo, cicloalquilo de C₃₋₅, alcoxide C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄ se pueden sustituir con uno o más sustituyente seleccionado de halógeno, alcoxide C₁₋₃, fluoroalcoxide C₁₋₃ y ciano,

R11 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,
10 X2 es N o C(R12),

R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y halógeno, y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad se refiere a compuestos de la Fórmula
15 I, en donde

X1 es N o C(R7),

R2 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno o flúor,

R4 es hidrógeno o flúor,

20 R5 es hidrógeno o halógeno,

R6 se selecciona entre halógeno, ciano, cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquilmetoxi de C₃₋₅, benciloxi, bencilmetoxi, piridinilmetoxi, alcoxide C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada cicloalquilo, bencilo, piridinilo, alquilo y
25 alcoxide C₁₋₃ pueden ser substituir con uno o más substituyentes

seleccionados de halógeno, ciano, metoxi y fluorometoxi,

R7, si está presente, se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciclopropilo, ciclopropiloxi, alcoxi de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada alquilo y alcoxi pueden
5 estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi de C₁₋₂, fluoroalcoxi de C₁₋₂ y ciano,

R8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, metoxi y fluorometoxi,

R10 se selecciona entre hidrógeno, halógeno,
10 cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquiloxi de C₃₋₅, alcoxi de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄, en donde cada cicloalquilo, cicloalquiloxi, alquilo y alcoxi puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi de C₁₋₂, fluoroalcoxi de C₁₋₃ y ciano,

15 R11 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

X2 es N o C(R12),

R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y halógeno, y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

20 Una modalidad se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde:

X1 es N o C(R7),

R2, R4 y R5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor, y son preferiblemente hidrógeno,

25 R6 se selecciona entre halógeno, ciano,

cicloalquilo de C₃₋₅, benciloxi, piridin-3-ilmetoxi, piridin-4-ilmetoxi, alcoxi de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada cicloalquilo, bencilo, piridinilo, alquilo y alcoxi pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de

5 halógeno, metoxi y fluorometoxi,

R7, si está presente, se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciclopropilo, ciclopropiloxi, alcoxi de C₁₋₂ y alquilo de C₁₋₂, en donde cada alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados

10 entre halógeno, metoxi, fluorometoxi y ciano

R8 se selecciona de hidrógeno, halógeno y metoxi,

R10 se selecciona entre halógeno, cicloalquilo de C₃₋₄, cicloalquiloxi de C₃₋₄, alcoxi de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada cicloalquilo, cicloalquiloxi, alquilo y alcoxi

15 se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₂ alcoxi, fluoroalcoxi de C₁₋₂ y ciano,

R11 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

X2 es N o C(R12),

R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y halógeno,

20 y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde:

X1 es N o C(R7),

25 R2 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno o flúor,

R5 es hidrógeno o flúor,

R6 se selecciona de halógeno, ciano, cicloalquilo de C₃₋₅, alcoxí de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada
5 cicloalquilo, alquilo y alcoxí pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, metoxi y fluorometoxi.

R7, si está presente, se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciclopropilo, ciclopropiloxi, alcoxí de C₁₋₂ y
10 alquilo de C₁₋₂, en donde cada alquilo y alcoxí pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxí de C₁₋₂, fluoroalcoxí de C₁₋₂ y ciano,

R8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, metoxi y fluorometoxi,

15 R10 se selecciona entre halógeno, cicloalquilo de C₃₋₄, cicloalquiloxi de C₃₋₄, alcoxí de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada cicloalquilo, cicloalquiloxi, alquilo y alcoxí se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxí de C₁₋₃, fluoroalcoxí de C₁₋₃ y ciano,

20 R11 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

X2 es N o C(R12),

R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

25 Una modalidad se refiere a un compuesto de fórmula

I, en donde:

X1 es N o C(R7),

R2 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno,

5 R5 es hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno,

R6 se selecciona entre halógeno, ciano, ciclopropilo, alcoxí de C₁₋₂ y alquilo de C₁₋₂, en donde cada alquilo y alcoxí pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metoxi y
10 fluorometoxi.

R7, si está presente, se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciclopropilo, ciclopropiloxi, alcoxí de C₁₋₂ y alquilo de C₁₋₂, en donde cada alquilo y alcoxí puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de
15 halógeno, alcoxí de C₁₋₂, fluoroalcoxí de C₁₋₂ y ciano,

R8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, metoxi y fluorometoxi,

R10 se selecciona entre halógeno, cicloalquilo de C₃₋₄, cicloalquiloxi de C₃₋₄, alcoxí de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃,
20 en donde cada cicloalquilo, cicloalquiloxi, alquilo y alcoxí se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₃ alcoxí, fluoroalcoxí de C₁₋₃ y ciano,

R11 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

X2 es N o C(R12),

25 R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad se refiere a un compuesto de fórmula I, en donde:

5 X1 es N o C(R7),

R2 es hidrógeno,

R4 y R5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor,

R6 se selecciona entre halógeno, ciano, 10 ciclopropilo, metoxi y metilo, en donde cada metoxi y metilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metoxi y fluorometoxi.

R7, si está presente, se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciclopropilo, ciclopropiloxi, metoxi y 15 metilo, en donde cada metoxi y metilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre fluoro, metoxi, fluorometoxi y ciano,

R8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, metoxi y fluorometoxi,

20 R10 se selecciona entre halógeno, cicloalquilo de C₃₋₄, cicloalquiloxi de C₃₋₄, alcoxi de C₁₋₂ y alquilo de C₁₋₂, en donde cada cicloalquilo, cicloalquiloxi, alquilo y alcoxi puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi de C₁₋₂, fluoroalcoxi de C₁₋₂ 25 y ciano,

R11 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,
X2 es N o C(R12),
R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor,
y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
5 farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad se refiere a un compuesto de fórmula
I, en donde:

X1 es N o C(R7),
R2 es hidrógeno,
10 R4 y R5 se seleccionan independientemente de
hidrógeno y flúor,

R6 se selecciona entre halógeno, ciano,
ciclopropilo, alcoxi de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada
alcoxi y alquilo puede estar no sustituido o sustituido con
15 uno o más halógenos, preferiblemente con uno o más átomos de
flúor,

R7, si está presente, se selecciona de hidrógeno y
halógeno, preferiblemente de hidrógeno y flúor,

R8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, metoxi,
20 fluorometoxi y fluoroetoxi,

R10 se selecciona entre halógeno, cicloalquilo de
C₃₋₅, alcoxi de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada
cicloalquilo, alquilo y alcoxi puede estar sustituido con uno
o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi de C₁₋₂
25 y alcoxi de C₁₋₂ halogenado,

R11 se selecciona de hidrógeno, halógeno y metoxi,
 X2 es N o C(R12),
 R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y halógeno,
 y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
 5 farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad se refiere a un compuesto de fórmula
 I, en donde:

X1 es N o C(R7),
 R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,
 10 R6 se selecciona entre halógeno, ciano,
 ciclopropilo, metoxi, metilo e isopropilo, en donde cada
 metoxi y metilo puede estar sin sustituir o sustituido con
 uno o más fluoros,

R7, si está presente, se selecciona entre
 15 hidrógeno, flúor y cloro,

R8 se selecciona entre hidrógeno, flúor, metoxi,
 fluorometoxi y fluoroetoxi,

R10 se selecciona entre halógeno, metilo,
 ciclopropilo, ciclopropiloxi y alcoxi de C₁₋₃, en donde cada
 20 alcoxi puede estar sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre flúor, alcoxi de C₁₋₂ y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R11 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,
 X2 es N o C(R12),
 25 R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde:

5 X1 es N o C(R7),
 R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,
 R6 se selecciona entre halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, metoxi y fluorometoxi,
 R7, si está presente, se selecciona de hidrógeno,
10 flúor, cloro, ciclopropiloxy y fluorometilo, y preferiblemente de hidrógeno y flúor,
 R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,
 R10 se selecciona de halógeno, ciclopropilo y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi puede estar opcionalmente
15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, metoxi, etoxi y fluoroalcoxi de C₁₋₂,
 R11 es hidrógeno o flúor
 X2 es N o C(R12), y
 en donde R12, si está presente, se selecciona de
20 hidrógeno, metoxi y flúor,
 y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde:

25 R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o fluorometilo,
X1 es N o C(R7),
R7, si está presente, se selecciona entre
hidrógeno, flúor, cloro, ciclopropiloxy y fluorometilo,
5 R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,
R10 se selecciona de halógeno y alcoxi de C₁₋₂, en
donde el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno
o más sustituyentes seleccionados de fluoro, ciano y
fluoroalcoxi de C₁₋₂,
10 R11 es hidrógeno o flúor,
X2 es N o C(R12), y
en donde R12, si está presente, se selecciona de
hidrógeno, metoxi y flúor,
y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
15 farmacéuticamente aceptables.
Una modalidad preferida se refiere a compuestos de
la Fórmula I, en donde:
R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,
R6 se selecciona entre flúor, cloro, ciano, metilo,
20 metoxi, fluorometoxi y fluorometilo,
X1 es N o C(R7),
R7, si está presente, se selecciona de hidrógeno y
flúor,
R8 se selecciona de fluoro y metoxi,
25 R10 se selecciona entre cloro, bromo, ciclopropilo

y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi está sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un sustituyente seleccionado entre metoxi, fluorometoxi y fluoroetoxi,

R11 es hidrógeno o flúor,

5 X2 es N o C(R12),

R12, si está presente, es hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

10 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde:

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o difluorometilo,

X1 es N o C(R7),

15 R7, si está presente, se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro y fluorometilo, preferiblemente hidrógeno,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

20 R10 se selecciona entre cloro, bromo y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi está sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un fluorometoxi,

R11 es hidrógeno o flúor,

X2 es N o C(R12), y

25 en donde R12, si está presente, es hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R2 es hidrógeno.

5 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R4 es hidrógeno.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R5 es hidrógeno.

10 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R5 es halógeno, preferiblemente bromo.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R2, R4 y R5 son todos hidrógeno.

15 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R6 se selecciona de halógeno, ciano, fluorometoxi y fluorometilo.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R6 es isopropilo.

20 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R6 se selecciona de cloro o fluorometilo, preferiblemente de cloro y difluorometilo,

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R6 es fluorometoxi.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R6 es metoxi.

25 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de

la Fórmula I, en donde R6 es ciano.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de Fórmula I, en donde R6 y R7 se forman junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo de fenilo o piridilo, que
5 no está sustituido o está sustituido con uno o más residuos R13 como se define aquí.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de Fórmula I, en donde R6 y R7 se forman junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo de piridilo no sustituido;
10 en una modalidad, el anillo piridilo se forma junto con el sistema bicíclico al que está anulado, un grupo 1H-pirrolo[3,2-h]quinolina.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R7 es hidrógeno.

15 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R7 se selecciona de flúor, cloro, ciclopropiloxi, fluorometilo y fluorometoxi.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R7 es hidrógeno o flúor.

20 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R8 se selecciona de hidrógeno, flúor, metoxi y fluorometoxi, preferiblemente de flúor y metoxi.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R8 es metoxi.

25 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de

la Fórmula I, en donde R10 no es hidrógeno.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R10 se selecciona de halógeno, cicloalquiloxi de C₃₋₄, alcoxi de C₁₋₃ y alquilo de C₁₋₃, en donde cada alquilo o alcoxi puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de ciano, flúor, alcoxi de C₁₋₂, y fluoroalcoxi de C₁₋₂.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, R10 se selecciona de halógeno, ciclopropilo y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, metoxi, etoxi y fluoroalcoxi de C₁₋₂.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R10 se selecciona de halógeno, ciclopropilo, metoxi, fluorometoxi, metoxietoxi, fluoroetoxi y fluoroetoximetoxi.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R10 se selecciona de halógeno, metoxi, etoxi, fluorometoxi, fluoroetoxi y fluorometoxietoxi.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R10 se selecciona de cloro, bromo, metoxi, difluorometoxi, monofluoroetoxi y difluoroetoxi.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R11 es hidrógeno o flúor, preferiblemente flúor.

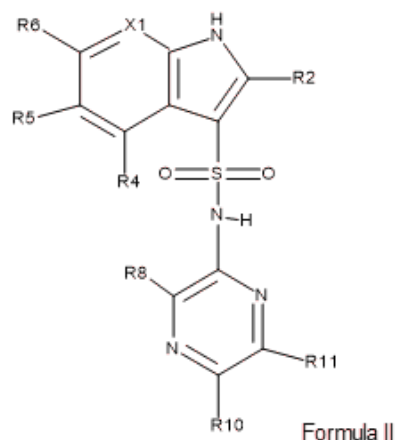
Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde R11 es metoxi y R8 es flúor.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde X2 es C(R12) y R12 es hidrógeno.

5 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde X2 es C(R12) y R12 es hidrógeno, R8 es metoxi y R11 es flúor.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde X2 es C(R12) y R12 es flúor.

10 Una modalidad particular se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde X2 es N, que tiene así la estructura de Fórmula II,



20

en donde todos los su ^{Fórmula II} on como se describen para la Fórmula I anterior.

En una modalidad, en los compuestos de la Fórmula II:

25 X1 es N o C(R7),

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 se selecciona de halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, metoxi, fluorometoxi y benciloxi,

R7, si está presente, se selecciona entre
5 hidrógeno, flúor, cloro, ciclopropiloxi y fluorometilo, y se selecciona preferiblemente entre hidrógeno y flúor,

R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

R10 se selecciona entre halógeno, ciclopropilo, alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alquilo y alcoxi
10 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre fluoro, ciano, metoxi y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor, preferiblemente de hidrógeno y flúor,

15 y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, en los compuestos de la Fórmula II:

X1 es N o C(R7),

20 R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o fluorometilo,

R7, si está presente, se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, ciclopropiloxi y fluorometilo,

R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

25 R10 se selecciona de halógeno, alquilo de C₁₋₂ y

alcoxi de C_{1-2} , en donde el alquilo y alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, ciano y fluoroalcoxi de C_{1-2} ,

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor,
5 preferiblemente de hidrógeno y flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad de los compuestos de la Fórmula II:

10 X1 es N o C(R7),

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o fluorometilo,

R7, si está presente, se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, fluorometilo y ciclopropiloxy y es
15 preferiblemente hidrógeno,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

R10 se selecciona entre cloro, bromo, metoxi, fluorometoxi, fluoroetoxi, fluorometoxietoxi y fluoroetoximetoxi,

20 R11 es flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos que tienen la fórmula II, en donde

25 R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o difluorometilo,

X1 es C(R7),

R7 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro y fluorometilo, y es preferiblemente hidrógeno,

5 R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

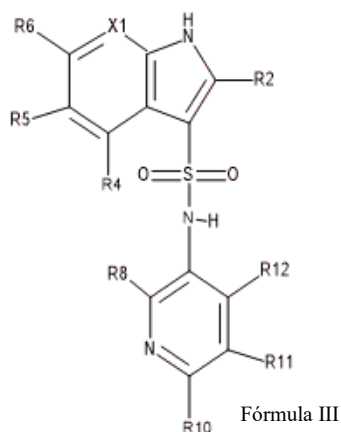
R10 se selecciona entre cloro, bromo y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi está sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un fluorometoxi o fluoroetoxi,

R11 es hidrógeno o flúor,

10 y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad particular se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde X2 es C(R12), por lo tanto, tiene la fórmula III

15



20

en donde todos los sustituyentes son como se describen anteriormente en este documento para los compuestos de la Fórmula I.

25 En una modalidad, en los compuestos de la Fórmula

III,

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 se selecciona de halógeno, ciano, metilo, metoxi, fluorometoxi, fluorometilo y benciloxi,

5 X1 es N o C(R7),

R7, si está presente, se selecciona entre hidrógeno, halógeno, fluorometoxi y fluorometilo, y es preferiblemente hidrógeno o flúor,

R8 se selecciona entre hidrógeno, fluoro, alcoxi de
10 C₁₋₂ y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R10 se selecciona entre halógeno, ciclopropilo, alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₂, en donde el ciclopropilo, alquilo y alcoxi pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de
15 fluoro, metoxi y fluoro alcoxi de C₁₋₂,

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor, preferiblemente de hidrógeno y flúor,

R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor, y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
20 farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, en los compuestos de la Fórmula
III,

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 se selecciona entre flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, fluorometoxi y fluorometilo,
25

X1 es N o C(R7),

R7, si está presente, es hidrógeno o flúor,

R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,
preferiblemente de flúor y metoxi,

5 R10 se selecciona de halógeno, ciclopropilo y
alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi puede estar opcionalmente
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de
fluoro, metoxi y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor,
10 preferiblemente de hidrógeno y flúor,

R12 se selecciona entre hidrógeno y flúor, y es
preferiblemente flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
farmacéuticamente aceptables.

15 En una modalidad, en los compuestos de la Fórmula
III,

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o fluorometilo,

X1 es N o C(R7),

20 R7, si está presente, se selecciona entre
hidrógeno, flúor, cloro, ciclopropiloxi, fluorometoxi y
fluorometilo,

R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

R10 se selecciona de halógeno alquilo de C₁₋₂ y
25 alcoxi de C₁₋₂, en donde el alquilo y alcoxi pueden estar

opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, ciano y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor, preferiblemente de hidrógeno y flúor,

5 R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor, y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad preferida, en los compuestos de la Fórmula III,

10 R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 se selecciona entre cloro, metoxi, fluorometoxi y fluorometilo,

X1 es N o C(R7),

R7, si está presente, se selecciona de hidrógeno y 15 flúor,

R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

R10 se selecciona entre cloro, bromo, ciclopropilo, metoxi, fluorometoxi, fluoroetoxi, fluorometoxietoxi y fluoroetoximetoxi,

20 R11 es hidrógeno o flúor, preferiblemente flúor, y

R12 se selecciona entre hidrógeno y flúor, y es preferiblemente hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

25 En una modalidad preferida, en los compuestos de la

Fórmula III,

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno

R6 es cloro o fluorometilo,

X1 es N o C(R7),

5 R7, si está presente, se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, fluorometilo y ciclopropiloxy,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

R10 se selecciona entre cloro, bromo, metoxi, fluorometoxi, fluoroetoxi, fluorometoxietoxi y

10 fluoroetoximetoxi,

R11 es hidrógeno o flúor, preferiblemente flúor, y

R12 se selecciona entre hidrógeno, metoxi y flúor, preferiblemente hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
15 farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad preferida, en los compuestos de la
Fórmula III,

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 se selecciona entre cloro, ciano, metilo,
20 metoxi, fluorometoxi y fluorometilo,

X1 es N o C(R7),

R7, si está presente, se selecciona de hidrógeno, flúor y cloro,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

25 R10 se selecciona entre cloro, bromo y alcoxi de C₁-

₂, en donde el alcoxi está sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un fluorometoxi o fluoroetoxi,

R11 es hidrógeno o flúor, y

R12 es hidrógeno o flúor, preferiblemente
5 hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad preferida, en los compuestos de la Fórmula III,

10 R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o difluorometilo,

X1 es N o C(R7),

R7, si está presente, se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro y fluorometilo, preferiblemente
15 hidrógeno,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

R10 se selecciona entre cloro y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi está sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un fluorometoxi,

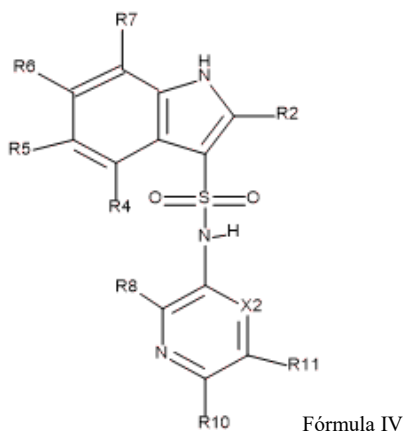
20 R11 es hidrógeno o flúor, y

R12 es hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

25 Una modalidad particular se refiere a compuestos de

la Fórmula I, en donde X1 es-C(R7), por lo tanto, tiene
Fórmula IV,



10 en donde los otros sustituyentes son como se describen para la Fórmula I anterior.

En una modalidad, en los compuestos de la Fórmula IV,

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

15 R6 se selecciona de halógeno, ciano, metilo, metoxi, fluorometoxi, fluorometilo y benciloxi,

R7 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, fluorometoxi y fluorometilo, y es preferiblemente hidrógeno o flúor,

20 X2 es N o C(R12),

R8 se selecciona entre hidrógeno, fluoro, alcoxi de C₁₋₂ y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R10 se selecciona entre halógeno, ciclopropilo, alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₂, en donde el ciclopropilo,

25 alquilo y alcoxi pueden estar cada uno opcionalmente

sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, metoxi y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor, preferiblemente de hidrógeno y flúor,

5 R12, si está presente, se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

10 En una modalidad, en los compuestos de la Fórmula IV,

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o fluorometilo,

R7 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, ciclopropiloxi, ciclopropilo, fluorometoxi y fluorometilo,

15 R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

R10 se selecciona de halógeno alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alquilo y alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, ciano y alcoxi de C₁₋₂ fluoro,

20 R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor, preferiblemente de hidrógeno y flúor,

X2 es N o C(R12),

R12, si está presente, se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor,

25 y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales

farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula IV, en donde:

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

5 R6 se selecciona entre cloro, ciano, metoxi, fluorometoxi, metilo y fluorometilo,

R7 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, fluorometilo y fluorometoxi, y es preferiblemente hidrógeno o flúor,

10 R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

R10 se selecciona entre halógeno, ciclopropilo, metoxi, fluorometoxi, fluoroetoxi, fluorometoxietoxi y fluoroetoximetoxi,

R11 es hidrógeno o flúor, y

15 X2 es N o C(R12),

R12, si está presente, es hidrógeno, metoxi o flúor, preferiblemente hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

20 Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula IV, en donde:

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o fluorometilo,

25 R7 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, fluorometilo y ciclopropiloxi,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

R10 se selecciona entre cloro, bromo, metoxi, fluorometoxi, fluoroetoxi, fluorometoxietoxi y fluoroetoximetoxi,

5 R11 es hidrógeno o flúor, y

X2 es N o C(R12),

R12, si está presente, es hidrógeno, metoxi o flúor, preferiblemente hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
10 farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula IV, en donde

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 se selecciona entre cloro, metoxi, fluorometoxi,
15 metilo o fluorometilo,

R7 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro y fluorometilo, y es preferiblemente hidrógeno,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

R10 se selecciona entre cloro, bromo y alcoxi de C₁-
20 ₂, en donde el alcoxi está opcional y preferiblemente sustituido con uno a tres átomos de flúor o con un fluorometoxi,

R11 es hidrógeno o flúor, preferiblemente flúor,

X2 es N o C(R12), y

25 en donde R12, si está presente, es hidrógeno o

flúor, preferiblemente hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula IV, en donde:

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o difluorometilo,

R7 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro y fluorometilo, preferiblemente hidrógeno,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

R10 se selecciona entre cloro y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi está sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un fluorometoxi,

R11 es hidrógeno o flúor,

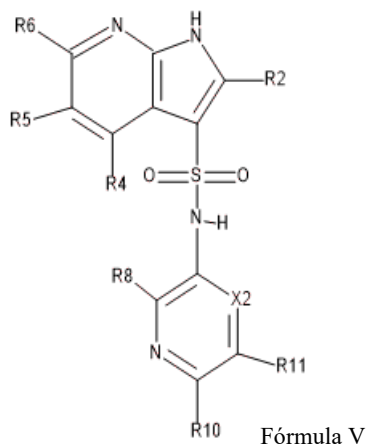
X2 es N o C(R12), y

en donde R12, si está presente, es hidrógeno o flúor, preferiblemente hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula I, II, III o IV, en donde R7 es hidrógeno.

Una modalidad se refiere a compuestos de la Fórmula I, en donde X1 es N, por lo tanto, tiene Fórmula V:



en donde todos los sustituyentes son como se describen para la Fórmula I anterior.

En una modalidad, en los compuestos de la Fórmula V,

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 se selecciona de halógeno, ciano, metilo, metoxi, fluorometoxi, fluorometilo y benciloxi,

X2 es N o C(R12),

R8 se selecciona entre hidrógeno, fluoro, alcoxi de C₁₋₂ y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R10 se selecciona entre halógeno, ciclopropilo, alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₂, en donde el ciclopropilo, alquilo y alcoxi pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, metoxi y fluoro alcoxi de C₁₋₂,

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor, preferiblemente de hidrógeno y flúor,

R12, si está presente, se selecciona de hidrógeno,

metoxi y flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, en los compuestos de la Fórmula
5 V,

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o fluorometilo,

R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

R10 se selecciona de halógeno alquilo de C₁₋₂ y
10 alcoxi de C₁₋₂, en donde el alquilo y alcoxi pueden estar
opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
seleccionados de fluoro, ciano y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R11 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor,
preferiblemente de hidrógeno y flúor,

15 X2 es N o C(R12),

R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de
20 la Fórmula V, en donde:

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 se selecciona entre cloro, ciano, metoxi,
fluorometoxi, metilo y fluorometilo,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

25 R10 se selecciona entre halógeno, ciclopropilo,

metoxi, fluorometoxi, fluoroetoxi, fluorometoxietoxi y
fluoroetoximetoxi,

R11 es hidrógeno o flúor, y

X2 es N o C(R12),

5 R12, si está presente, es hidrógeno, metoxi o
flúor, preferiblemente hidrógeno,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de
10 la Fórmula V, en donde:

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es cloro o fluorometilo,

R8 es metoxi,

R10 se selecciona entre cloro, bromo, metoxi,
15 fluorometoxi, fluoroetoxi, fluorometoxietoxi y
fluoroetoximetoxi,

R11 es hidrógeno o flúor, preferiblemente flúor,

X2 es N o C(R12),

en donde R12, si está presente, se selecciona de
20 hidrógeno, metoxi y flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de
la Fórmula V, en donde:

25 R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 se selecciona entre cloro, metoxi, flurometoxi y fluorometilo,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

R10 se selecciona entre cloro, bromo y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi está opcional y preferiblemente sustituido con uno a tres átomos de flúor o con un fluorometoxi o fluoroetoxi,

R11 es hidrógeno o flúor, preferiblemente flúor,

X2 es C(R12) en donde R12 es hidrógeno,

10 y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a compuestos de la Fórmula V, en donde:

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

15 R6 es cloro o difluorometilo, preferiblemente cloro,

R8 se selecciona de fluoro y metoxi,

R10 se selecciona entre cloro y alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi está sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un fluorometoxi,

20 R11 es hidrógeno o flúor

X2 es C(R12) en donde R12 se selecciona entre hidrógeno, metoxi y flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad preferida de los compuestos de la
Fórmula I, II, III, IV, V o VI,

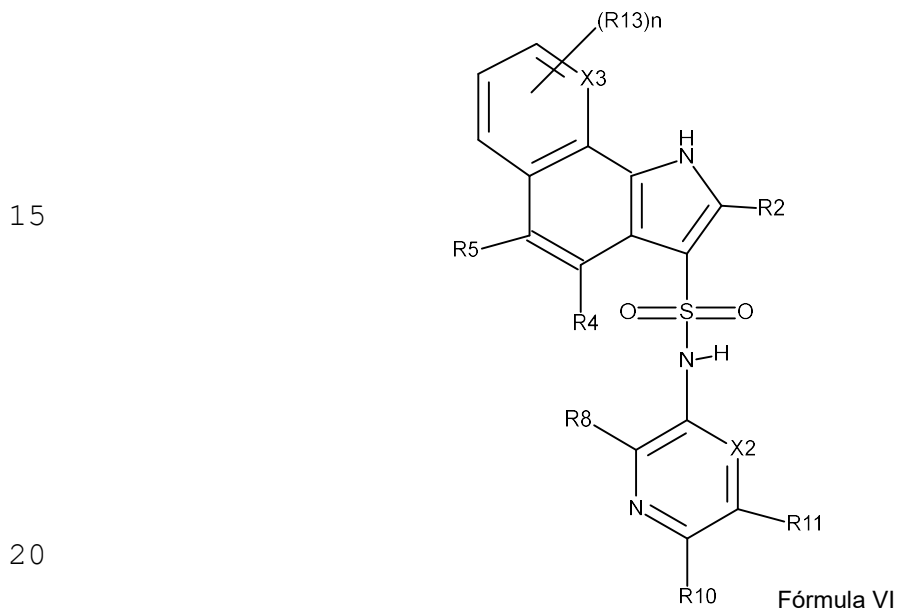
R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R8 es hidrógeno o flúor, preferiblemente flúor,

5 R11 es metoxi, X2 es C(R12) y R12 es hidrógeno,

y X1, R6 y R10 son como se definen en las
modalidades anteriores.

Una modalidad se refiere a compuestos de fórmula I,
en donde R6 y R7 junto con los átomos de C a los que están
10 unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros como se representa
en la Fórmula VI:



en donde

n es 0 a 3, preferiblemente 0 o 1,

X3 es CH o N,

25 R2 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente

hidrógeno o flúor,

R4 es hidrógeno o flúor,

R5 es hidrógeno o halógeno,

R8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, metoxi,
5 etoxi, fluorometoxi y fluoroetoxi,

R10 se selecciona entre hidrógeno, halógeno,
cicloalquilo de C₃₋₅, cicloalquiloxi de C₃₋₅, cicloalquilmetoxi
de C₃₋₅, alcoxi de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄, en donde cada
cicloalquilo, cicloalquiloxi, alquilo y alcoxi se pueden
10 sustituir con uno o más sustituyente seleccionado de
halógeno, alcoxi de C₁₋₃, fluoroalcoxi de C₁₋₃ y ciano,

R11 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

X2 es N o C (R12),

R12 se selecciona de hidrógeno, metoxi y halógeno,

15 R13, en cada aparición, se selecciona
independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, metilo,
metoxi, fluorometilo y fluorometoxi,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
farmacéuticamente aceptables.

20 Una modalidad se refiere a un compuesto de fórmula
VI, en donde

n es 0

X3 es N o CH,

R2 es hidrógeno,

25 R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno,

R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

R10 se selecciona de halógeno, ciclopropilo y
5 alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi puede estar opcionalmente
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de
fluoro, metoxi, etoxi y fluoroalcoxi de C₁₋₂,

R11 es hidrógeno o flúor

X2 es N o C (R12), y

10 R12, si está presente, se selecciona de hidrógeno,
metoxi y flúor,

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad se refiere a un compuesto de fórmula
15 VI, en donde

n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,

X3 es N,

R2, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R8 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi,

20 R10 se selecciona de halógeno, ciclopropilo y
alcoxi de C₁₋₂, en donde el alcoxi puede estar opcionalmente
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de
fluoro, metoxi, etoxi y alcoxi de C₁₋₂ fluoro,

R11 es hidrógeno o flúor

25 X2 es N,

R13 en cada aparición se selecciona de halógeno, hidroxilo, metoxi, fluorometoxi, metilo y fluorometilo, y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables.

5 En una modalidad particular de los compuestos de fórmula VI, n es 0, y X3 es N.

En una modalidad preferida de los compuestos de la Fórmula I, II, III, IV, V o VI, R11 se selecciona de hidrógeno y flúor.

10 En una modalidad preferida de los compuestos de la Fórmula I, II, III, IV, V o VI, R11 es flúor.

En una modalidad preferida de los compuestos de la Fórmula I, II, III, IV, V o VI, R8 es metoxi, R11 es flúor y R12, si está presente, es hidrógeno.

15 En una modalidad particularmente preferida de los compuestos de la Fórmula I, II, III, IV, V o VI, R2, R4 y R5 son todos hidrógeno, R8 es metoxi, R11 es flúor y R12, si está presente, es hidrógeno, y los otros sustituyentes son como se describe aquí.

20 En una modalidad particularmente preferida de los compuestos de la Fórmula I, II, III, IV, V o VI, R2, R4, R5 y R7, si están presentes, son todos hidrógeno, R8 es metoxi, R11 es flúor y R12, si está presente, es hidrógeno, y los otros sustituyentes son como se describen en el presente
25 documento.

En una modalidad de los compuestos de la Fórmula I, II, III, IV, V o VI, R12 es metoxi, R8 es flúor y R11 se selecciona entre hidrógeno y flúor.

En una modalidad preferida de los compuestos de la
5 Fórmula I, II, III, IV, V o VI, R12 es hidrógeno.

Una modalidad se refiere a cualquier modulador de GPR17 específico descrito en el presente documento, incluidos, pero no limitados a aquellos descritos en la parte experimental y en la Tabla 7 del presente documento.

10 Una modalidad preferida se refiere a un compuesto seleccionado de:

6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,5-difluoropiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[3,2-h]quinolina-3-sulfonamida
15

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[3,2-h]quinolina-3-sulfonamida

5-bromo-6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-sulfonamida

20 6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida

6-ciano-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonamida
25

N-[6-[2-(difluorometoxi)etoxi]-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

5 6-cloro-N-[6-[2-(difluorometoxi)etoxi]-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-(6-ciclopropil-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida

10 6-cloro-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-metoxi-1H-indol-3-sulfonamida

15 N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-metoxi-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[6-[2-(difluorometoxi)etoxi]-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-metil-1H-indol-3-sulfonamida

20 6-ciano-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-(difluorometil)-N-(2,5-difluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

25 6-(difluorometil)-N-(5-fluoro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

6-(difluorometil)-N-[5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

6-cloro-N-(6-ciclopropil-2,5-difluoropiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

5 6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-(6-ciclopropil-2,5-difluoropiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

10

6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

15

6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,5-difluoropiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

20 6-cloro-N-[6-(difluorometoxi)-4-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

25

N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

6-cloro-N-[6-(difluorometoxi)-2-metoxi-3-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

5 N-(6-cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

6-cloro-N-[6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

10 6-cloro-N-[5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida

15 6-cloro-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipirazin-2-il)-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida

20 N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-6-cloro-1H-indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-(2,5-difluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida

25 6-cloro-N-(5-fluoro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

6-cloro-N-(6-cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-
1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

6-cloro-N-(5-fluoro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1H-
5 indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-(2,5-difluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1H-
indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-(6-cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-
1H-indol-3-sulfonamida

10 6-cloro-N-(6-cloro-2,5-difluoropiridin-3-il)-1H-
indol-3-sulfonamida

6-cloro-N-(6-yodopiridin-3-il)-1H-indol-3-
sulfonamida

6-cloro-N-(6-cloro-4-fluoropiridin-3-il)-1H-indol-
15 3-sulfonamida

y sus sales, solvatos, isótopos y co-cristales
farmacéuticamente aceptables.

Otra modalidad preferida se refiere a compuestos
que tienen una estructura de Fórmula I, II, III, IV, V o VI y
20 que comprenden al menos un isótopo ^{18}F , preferiblemente en la
posición de un átomo de flúor como se indica en uno de los
compuestos descritos en el presente documento. A modo de
ejemplo no limitativo, en el compuesto 6-cloro-N-(6-cloro-
2,5-difluoropiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida, descrito
25 aquí, al menos uno de los dos fluoruros puede estar

representados por un isótopo ^{18}F . Esto se aplica igualmente a otros compuestos que contienen fluoruro descritos en el presente documento. Estos compuestos que contienen ^{18}F pueden usarse preferiblemente como trazadores PET.

5 Otra modalidad preferida se refiere a compuestos que tienen una estructura de la Fórmula I, II, III, IV, V o VI y que comprenden al menos un isótopo ^{11}C , preferiblemente en la posición de un átomo de carbono como se indica aquí. Estos compuestos que contienen ^{11}C pueden usarse
10 preferiblemente como trazadores PET.

Otra modalidad preferida se refiere a compuestos que tienen una estructura de la Fórmula I, II, III, IV, V o VI y que comprenden al menos un isótopo ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I , preferiblemente en la posición de un átomo de yodo como se
15 indica aquí. A modo de ejemplo no limitativo, en el compuesto 6-cloro-N-(6-yodopiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida, descrito aquí, el yodo puede estar representado por un isótopo ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I . Los compuestos que contienen ^{123}I , ^{125}I o ^{131}I se pueden usar preferiblemente como trazadores SPECT.

20 Aplicación terapéutica y diagnóstica

En un aspecto, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, para uso en terapia o diagnóstico, particularmente en la terapia de animales, en particular seres humanos.

25 Debido a sus propiedades moduladoras de GPR17, los

compuestos de la presente invención se pueden usar como medicina, y se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades del sistema del SNC.

Una modalidad de la presente descripción es, por lo tanto, un compuesto como se describe en el presente documento para su uso como un medicamento, en particular para su uso como un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada con GPR17.

Una enfermedad o trastorno asociado a GPR17 es una enfermedad que está asociada con una disfunción del sistema de señalización GPR17 tal como, por ejemplo, una sobreexpresión y/o una actividad excesiva de los receptores GPR17. Sin querer limitarse a ninguna teoría, la actividad de GPR17 puede incrementarse, extenderse o alterarse de otro modo en ciertos tejidos, por ejemplo, en células progenitoras de oligodendrocitos (OPCs, por sus siglas en inglés) o durante la maduración de los oligodendrocitos, potencialmente debido a la activación de estímulos endógenos tales como, por ejemplo, factores de inflamación. La alta actividad de GPR17 puede prevenir la diferenciación de oligodendrocitos y una mielinización eficiente, promoviendo así la aparición o el desarrollo adicional de una enfermedad de mielinización (ver Chen *et al.*, supra). Los moduladores de GPR17 negativos pueden promover la mielinización al disminuir o desactivar la actividad de GPR17 y al apoyar la maduración de OPC en

oligodendrocitos productores de mielina (ver, por ejemplo, Simon *et al.*, supra).

En un aspecto preferido, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, para uso en terapia o diagnóstico para uso en la
5 prevención, o tratamiento de un trastorno o síndrome seleccionado de y/o asociado con un trastorno de mielinización, en particular una desmielinización. Trastorno, como el del sistema nervioso central. En una modalidad, los
10 compuestos de la presente invención son para uso en la promoción, estimulación y/o aceleración de la remielinización en un animal que lo necesite. En una modalidad, la remielinización asociada con la administración de un compuesto de la presente invención prevendrá o tratará una
15 enfermedad de desmielinización tal como, pero sin limitación, esclerosis múltiple.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de un trastorno o síndrome asociado con daño al tejido cerebral, un
20 trastorno cerebrovascular y ciertas enfermedades neurodegenerativas.

Los trastornos neurodegenerativos se han asociado recientemente con una pérdida de mielinización. Por consiguiente, se cree que la funcionalidad oligodendroglial y
25 mielina preservada es un requisito previo crucial para la

prevención de la degeneración axonal y neuronal (véase, por ejemplo, Etle et al., supra). Los moduladores negativos de GPR17 pueden representar una excelente opción de tratamiento para cualquier enfermedad neurodegenerativa asociada con la desmielinización y/o la mielinización impactada, como p. e., ALS, MSA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson.

En un aspecto preferido particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse así en la prevención y/o tratamiento de un trastorno de mielinización central o periférica, en particular de un trastorno de mielinización del sistema nervioso central. En un aspecto, los compuestos de la presente invención se usan en el tratamiento y/o prevención y/o diagnóstico de un trastorno de mielinización mediante administración oral. En una modalidad preferida, el trastorno de mielinización a tratar con los compuestos de la presente invención es un trastorno de desmielinización.

Los ejemplos de tales trastornos de mielinización a tratar y/o prevenir mediante los compuestos actualmente descritos son, en particular,

- esclerosis múltiple (MS), incluidos sus diversos subformularios,
- neuromielitis óptica (también conocida como enfermedad de Devic),
- neuritis óptica inflamatoria recurrente crónica,

encefalomielitis diseminada aguda,

- leucoencefalitis hemorrágica aguda (AHL, por sus siglas en inglés),

- leucomalacia periventricular

5 - desmielinización debido a infecciones virales, p. e., por VIH o leucoencefalopatía multifocal progresiva,

- mielinólisis central pontina y extrapontina,

10 - desmielinización debida a daño traumático del tejido cerebral, incluida la desmielinización inducida por compresión, p. e., por tumores,

- desmielinización en respuesta a hipoxia, accidente cerebrovascular o isquemia u otras enfermedades cardiovasculares,

15 - desmielinización debida a la exposición al dióxido de carbono, cianuro u otras toxinas del SNC,

- enfermedad de Schilder,

- esclerosis concéntrica de Baló,

- Encefalopatía perinatal, y

20 - Enfermedades neurodegenerativas que incluyen, en particular,

- o Esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés).

- o Enfermedad de Alzheimer (EA).

- o Atrofia de sistemas múltiples

25 o Enfermedad de Parkinson

- o Ataxia espinocerebelosa (SCA, por sus siglas en inglés), también conocida como atrofia espinocerebelosa

- o Enfermedad de Huntington

- trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar).

- Enfermedades de la mielinización periférica, como leucodistrofias, neuropatías desmielinizantes periféricas, síndrome de Dejerine-Sottas o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad del SNC, como la enfermedad de desmielinización, también incluye el tratamiento de los signos y síntomas asociados con la enfermedad.

Por ejemplo, el uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento y/o prevención de la MS también incluye el tratamiento y/o prevención de los signos y síntomas asociados con la MS, como los efectos negativos en los nervios ópticos (pérdida de la visión, visión doble), columnas dorsales (pérdida de sensación), tracto corticoespinal (debilidad espástica), vías cerebelosas (falta de coordinación, disartria, vértigo, deterioro cognitivo), fascículo longitudinal medial (visión doble en la mirada lateral), tracto trigémino espinal (entumecimiento facial o dolor), debilidad muscular (dificultad para tragar, control de la vejiga o intestinos, espasmos) o efectos

psicológicos asociados con la enfermedad subyacente, como depresión, ansiedad u otros trastornos del estado de ánimo, debilidad general o insomnio.

Por lo tanto, los compuestos de la presente
5 invención son para uso en el tratamiento de signos y síntomas
de una enfermedad de mielinización, en particular una
enfermedad de desmielinización tal como esclerosis múltiple;
tales signos y síntomas de la MS incluyen, entre otros, el
grupo de pérdida de visión, discapacidad visual, visión
10 doble, pérdida o alteración de la sensación, debilidad como
debilidad espástica, falta de coordinación motora, vértigo,
deficiencia cognitiva, entumecimiento facial, dolor facial,
problemas para tragar, problemas para hablar, problemas para
controlar la vejiga y/o intestinos, espasmos, depresión,
15 ansiedad, trastornos del estado de ánimo, insomnio y fatiga.

En una modalidad preferida, los compuestos de la
presente invención son para uso en el tratamiento de la
esclerosis múltiple. La MS es una enfermedad de mielinización
heterogénea y puede manifestarse en una variedad de formas y
20 etapas diferentes, que incluyen, pero no se limitan a MS
remitente recurrente, MS progresiva secundaria, MS progresiva
primaria, MS reincidente progresiva, cada una dependiendo de
la actividad y la progresión de la enfermedad. Por lo tanto,
en una modalidad, los compuestos de la presente invención son
25 para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple en sus

diversas etapas y formas, como se describe en el presente documento.

En un aspecto, los compuestos de la presente invención son para uso en el tratamiento/o prevención de la neuromielitis óptica (también conocida como enfermedad de Devic o síndrome de Devic). La neuromielitis óptica es un trastorno complejo caracterizado por inflamación y desmielinización del nervio óptico y la médula espinal. Muchos de los síntomas asociados son similares a la MS e incluyen debilidad muscular, en particular de las extremidades, sensación reducida y pérdida del control de la vejiga.

En un aspecto, los compuestos de la presente invención son para uso en la prevención y/o el tratamiento de la ALS. ALS se ha asociado recientemente con la degeneración de oligodendrocitos y el aumento de la desmielinización, lo que sugiere que la ALS es una enfermedad objetivo para los moduladores negativos de GPR17 (Kang *et al.*, supra; Fumagalli *et al.*, *Neuropharmacology* 104, 2016, 82).

En un aspecto, los compuestos de la presente invención son para uso en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Huntington. Se describe bien que Huntington está asociado con mielinización impactada (Bartzokis *et al.*, supra; Huang *et al.*, *Neuron* 85, 2015, 1212).

En un aspecto, los compuestos de la presente

invención son para uso en la prevención y/o el tratamiento de atrofia de múltiples sistemas. La MSA se asoció fuertemente con la desmielinación recientemente (Ettle supra, Jellinger supra), lo que sugiere estrategias de remielinización para
5 tratar o prevenir la MSA.

En un aspecto, los compuestos de la presente invención son para uso en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Recientemente se ha observado que la AD se asocia con un aumento de la muerte celular de
10 oligodendronecitos y desmielinización focal y representa un proceso patológico en la AD (Mitew *et al.*, Acta Neuropathol 119, 2010, 567).

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades o
15 trastornos descritos en el presente documento, en particular de una enfermedad de mielinización tal como MS, Neuromielitis optica, ALS, Chorea Huntington, enfermedad de Alzheimer u otros, mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo, que incluye un paciente humano, una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto, el compuesto de la presente invención se puede usar en la prevención y el tratamiento de una lesión de la médula espinal, encefalopatía perinatal,
25 accidente cerebrovascular, isquemia o un trastorno

cerebrovascular.

En un aspecto, la invención se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de un síndrome o trastorno asociado con un trastorno de mielinización, o con un
5 trastorno o síndrome asociado con un daño en el tejido cerebral, que comprende administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. Un paciente que necesita un tratamiento de este tipo puede ser
10 cualquier paciente que haya sufrido daño en el tejido cerebral, como por un trauma mecánico, químico, viral u otro.

En un aspecto, la invención se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de un síndrome o trastorno asociado con un trastorno de mielinización, o con un
15 trastorno o síndrome asociado con un accidente cerebrovascular u otra isquemia cerebral, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. Un paciente que lo
20 necesite puede ser cualquier paciente que haya experimentado recientemente una isquemia/accidente cerebrovascular cerebral que puede haber sido causado, por ejemplo, por la oclusión de una arteria cerebral, ya sea por un émbolo o por una trombosis local.

25 El GPR17 también se ha asociado con la ingesta de

alimentos, el control de la insulina y la obesidad recientemente. Según diversos informes, los moduladores negativos de GPR17 pueden ser útiles para controlar la ingesta de alimentos y para tratar la obesidad (véase, por ejemplo, Ren *et al.*, Diabetes 64, 2015; 3670). Por lo tanto, una modalidad de la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos aquí para la prevención y/o tratamiento de la obesidad, y métodos para tratar la obesidad.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de la prevención de tejidos en los que se expresa GPR17, tal como, por ejemplo, corazón, pulmón o riñón. En una modalidad, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir trastornos isquémicos del riñón y/o el corazón.

GPR17 también se ha asociado con la inflamación pulmonar y el asma como, por ejemplo, la inducida por el ácaro del polvo doméstico (Maekawa, J Immunol 2010, 185(3), 1846-1854). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento del asma u otra inflamación pulmonar.

El tratamiento de acuerdo con la presente invención puede comprender la administración de uno de los compuestos actualmente descritos como tratamiento "autónomo" de una enfermedad del SNC, en particular de una enfermedad o trastorno de la mielinización como la MS o la ALS.

Alternativamente, un compuesto descrito en el presente documento puede administrarse junto con otros fármacos útiles en una terapia de combinación.

En un ejemplo no limitativo, un compuesto de
5 acuerdo con la presente invención se combina con otro medicamento para tratar una enfermedad de mielinización, tal como MS, que tiene un modo de acción diferente, tal como, por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio o inmunosupresor. Los compuestos incluyen, entre otros: (i) corticosteroides, como
10 prednisona, metilprednisona o dexametasona, (ii) interferones beta, como el interferón beta-1a, interferón beta-1b o peginterferón beta-1a, (iii) anticuerpos anti-CD20 como ocrelizumab rituximab y ofatumumab, (iv) sales de glatiramero como acetato de glatiramero, (v) fumarato de dimetilo, (vi)
15 fingolimod y otros moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato como ponesimod, siponimod, ozanimod o laquinimod, (vii) inhibidores de la deshidrogenasa-orotato, como teriflunomida o leflunomida, (viii) anticuerpos alfa4 anti-integrina como natalizumab, (ix) anticuerpos anti-CD52 como
20 alemtuzumab, (x) mitoxantrona, (xi) anticuerpos anti Lingol como opicinumab, o (xii) otras terapias inmunomoduladoras como masitinib.

Del mismo modo, un compuesto de la presente invención se puede combinar con un fármaco analgésico si se
25 va a tratar una afección de mielinización dolorosa. Además,

un compuesto de la presente descripción se puede usar en combinación con un antidepresivo para tratar conjuntamente los efectos psicológicos asociados con la enfermedad de mielinización subyacente a tratar.

5 En terapias combinadas, los dos o más principios activos pueden proporcionarse a través de la misma Formulación o como un "kit de partes", es decir, en unidades galénicas separadas. Además, los dos o más principios activos, incluidos los compuestos de la presente invención,
10 pueden administrarse al paciente al mismo tiempo o posteriormente, por ejemplo, en una terapia de intervalo. El fármaco adicional puede administrarse por el mismo modo o un modo de administración diferente. Por ejemplo, el modulador de GPR17 de la presente invención puede administrarse por vía
15 oral, mientras que el segundo medicamento puede administrarse por inyección subcutánea.

 En un aspecto, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el diagnóstico y/o control de una enfermedad relacionada con GPR17, como se describe
20 adicionalmente en el presente documento, en particular de una enfermedad desmielinizante, como se describe en el presente documento, preferiblemente en el diagnóstico y control de esclerosis múltiple.

 En un aspecto, los compuestos de la presente
25 invención se pueden usar para diagnosticar y/o controlar la

expresión, distribución y/o activación del receptor GPR17 ya sea *in vivo*, por ejemplo, directamente en un sujeto, como el uso de técnicas de imágenes moleculares, o *in vitro*, tal como, por ejemplo, mediante el examen de muestras tal como fluidos corporales o tejidos extraídos de un sujeto. Cualquier determinación de la actividad, expresión y/o distribución de GPR17 se puede usar para predecir, diagnosticar y/o monitorear (a) el estado y la progresión de una enfermedad asociada a GPR17 como se describe en el presente documento, en particular una enfermedad de mielinización que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, esclerosis múltiple, y (b) la eficacia y/o aplicabilidad y/o dosificación adecuada de un tratamiento asociado con cualquier enfermedad asociada con GPR17.

En un aspecto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como trazadores PET o SPECT, como se describe adicionalmente en el presente documento, para llevar a cabo un diagnóstico *in vivo* y/o un control de la enfermedad. Por esto, la expresión, activación y/o distribución de un receptor GPR17 se puede medir directamente en un sujeto, p. e., mediante la formación de imágenes de un paciente humano después de la administración de un trazador PET o SPECT de GPR17 de la presente invención. Esto puede facilitar un diagnóstico adecuado de la enfermedad, puede ayudar a determinar las opciones de tratamiento aplicables y/o puede usarse para

monitorear la progresión de la enfermedad y/o monitorear o predecir el éxito de una intervención médica, incluida la selección y la administración adecuada y/o la dosificación del fármaco terapéutico.

5 En una modalidad, los trazadores PET o SPECT de la presente invención se pueden usar junto con un fármaco terapéutico, es decir, como un Diagnóstico Complementario, para monitorear y/o predecir la eficacia y/o seguridad de el fármaco terapéutico en un sujeto particular, o para estimar
10 la dosis adecuada de un medicamento.

Una modalidad se refiere a un trazador de PET o SPECT de la presente invención para uso como un Fármaco de Acompañamiento junto con un fármaco terapéutico. El fármaco terapéutico por usar con el trazador de PET o SPECT de la
15 presente invención se puede seleccionar del grupo de (a) un compuesto no marcado de la presente invención, (b) un compuesto modulador de GPR17 que es diferente de los compuestos de la presente invención. invención y (c) un fármaco para el tratamiento de una enfermedad de
20 mielinización, que incluye, pero no se limita a un fármaco para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, que no es un modulador de GPR17, como se describe adicionalmente en el presente documento.

Una modalidad se refiere a un kit que comprende:

25 (a) como primer componente, un trazador de PET o

SPECT de la presente invención, en particular un trazador de PET o PET basado en un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V o VI, como se define más adelante en el presente documento, o
5 que tiene una estructura de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, pero que ha incorporado al menos un radionúclido que es adecuado para la formación de imágenes PET o SPECT, preferiblemente un radionúclido seleccionado de ^{18}F , ^{11}C , ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I ,

10 (b) como segundo componente, un fármaco terapéutico seleccionado de entre:

i. un compuesto de la presente invención que tiene una estructura de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V o VI, como se define adicionalmente en el
15 presente documento, o que tiene una estructura de cualquiera de los compuestos individuales descritos en el presente documento, y que no tiene radionúclido incorporado,

ii. un compuesto modulador de GPR17 que es diferente de los compuestos de la presente invención como se
20 define en (i), y

iii. un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de mielinización, que incluye, pero no está limitado a, un medicamento para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, pero que no tiene actividad
25 moduladora de GPR17; tales compuestos son conocidos por los

expertos en la materia, incluidos los ejemplos descritos anteriormente.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en un ensayo de diagnóstico *in vitro*,
5 por ejemplo, para el examen de fluidos corporales adecuados de un sujeto tal como, por ejemplo, sangre, plasma, orina, saliva o líquido cefalorraquídeo para cualquier nivel de expresión, actividad y/o distribución de GPR17.

Una modalidad se refiere a un método para tratar
10 una enfermedad asociada a GPR17, en particular una enfermedad de mielinización que incluye, pero no está limitada a, esclerosis múltiple, en donde el método incluye las etapas de (a) determinar la expresión, actividad y/o distribución del receptor GPR17 de un sujeto, (b) comparar la expresión,
15 actividad y/o distribución del receptor GPR17 en el sujeto con la expresión, actividad y/o distribución del receptor GPR17 en uno o más sujetos sanos o una población, (c) determinar la necesidad de tratamiento médico o profilaxis de el sujeto basado en una desviación de la expresión, actividad
20 y/o distribución de GPR17 de el sujeto respecto de sujetos sanos o de una población y (d) tratar al sujeto con la desviación de expresión, actividad y/o distribución del receptor GPR17 administrando un fármaco terapéutico a el individuo, cuyo fármaco es adecuado para el tratamiento de
25 enfermedades o trastornos asociados con GPR17, en particular

mediante la administración de un modulador GPR17, preferiblemente administrando uno o más de los compuestos de la presente invención. En una modalidad, la determinación (a) de la expresión, actividad y/o distribución de GPR17 se
5 llevará a cabo usando uno de los compuestos de la presente invención, en particular con un trazador de PET o SPECT, o mediante un examen *in vitro* de fluidos corporales o tejido de el sujeto usando un trazador de PET o SPECT de la presente invención.

10 En un aspecto preferido, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

 Para la administración como un fármaco medicinal,
15 los compuestos pueden usarse en una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se define adicionalmente en el presente documento. La composición farmacéutica puede adaptarse, por ejemplo, para
20 administración oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, nasal, rectal, intracraneal, oftálmica, bucal o transdérmica y puede comprender vehículos, adyuvantes, diluyentes, estabilizantes y similares farmacéuticamente aceptables.

 Por ejemplo, los compuestos de la presente
25 invención se pueden disolver en aceites, propilenglicol u

otros solventes que se usan comúnmente para producir una inyección. Los ejemplos adecuados de los vehículos incluyen, pero no se limitan a, solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceites vegetales, miristato de isopropilo, etc. Los compuestos de la presente invención se pueden formular en inyecciones disolviendo, suspendiendo o emulsionando en un solvente soluble en agua, como solución salina y dextrosa al 5%, o en solventes insolubles en agua, como aceites vegetales, glicéridos de ácidos grasos sintéticos, ésteres de ácidos grasos superiores y propilenglicol. Las formulaciones de la invención pueden incluir cualquiera de los aditivos convencionales tales como agentes de disolución, agentes isotónicos, agentes de suspensión, emulsionantes, estabilizantes y conservadores.

En una modalidad, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, p. e., en forma de tableta, cápsula, gragea, polvo, granulado o líquido o semisólido, por ejemplo, jarabes, suspensiones, emulsiones o soluciones, a modo de ejemplo no limitativo.

Las formulaciones orales pueden contener, sin limitación, agentes de liberación sostenida, desintegrantes, rellenos, lubricantes, estabilizantes, antioxidantes, sabores, agentes de dispersión, electrolitos, amortiguadores, colorantes o agentes de conservación. Los excipientes y formulaciones adecuados son conocidos por los expertos en la

técnica y se describen en monografías estándar, como Remington ("The science and practice of pharmacy", Lippincott, Williams & Wilkins, 2000) o se describen en otras fuentes bien conocidas por los expertos en la técnica.

5 Una tableta puede prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la presente invención con al menos un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, aglomerante, relleno/diluyentes, agentes desintegrantes, plastificantes y similares, y un
10 solvente opcional (acuoso o no acuoso), y mediante el procesamiento posterior de la mezcla en un comprimido mediante un proceso que incluye, entre otros, compresión en seco, granulación en seco, granulación en húmedo, secado por aspersión o extrusión por fusión. Una tableta puede ser sin
15 recubrimiento, o revestida por técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable, o retrasar la desintegración y absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal.

 Una tableta puede proporcionar una liberación
20 inmediata o una liberación sostenida de los compuestos de la presente invención.

 Agentes de liberación sostenida típicos son, por ejemplo, los que se hinchan al entrar en contacto con agua, tales como polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa,
25 hidroxipropilcelulosa, otros éteres de celulosa, almidón,

almidón pregelatinizado, polimetacrilato, poli (acetato de vinilo), celulosa microcristalina, dextranos y mezclas de estos. Los ejemplos no limitantes de desintegrantes incluyen almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, 5 celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), CMC-Na reticulada e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, así como mezclas de los mismos. Los rellenos y aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, lactosa (anhidra o 10 monohidratada), azúcar compresible, almidón (por ejemplo, almidón de maíz o almidón de papa), almidón pregelatinizado, fructosa, sacarosa, dextrosa, otros azúcares tales como manitol, maltitol, sorbitol, lactitol y sacarosa, celulosa microcristalina siliconada, fosfato de hidrógeno de calcio, 15 dihidrato de fosfato de hidrógeno de calcio, dihidrato de fosfato de hidrógeno de calcio, triconfosfato, lactato de calcio o mezclas de los mismos. Los lubricantes, antiadherentes y/o deslizantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, lauril sulfato de 20 sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, estearil fumarato de sodio, macrogoles, dibehenato de glicerol, talco, almidón de maíz, dióxido de silicio y similares, incluyendo sus mezclas.

El compuesto de la presente invención también puede 25 formularse para administración parenteral mediante inyección,

p. e., por inyección o infusión en bolo. Las composiciones para inyección pueden proporcionarse listas para usar y pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener
5 excipientes tales como agentes de suspensión, estabilización, conservación y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, p. e., agua o solución salina estéril libre de pirógenos, antes del uso.

10 Para la administración nasal o la administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación en aerosol para envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por
15 ejemplo, diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado o mezcla de gases.

 Para la administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse
20 convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservador tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzilalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para la
25 administración oftálmica, los compuestos pueden formularse en

una pomada tal como vaselina.

Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como supositorios. Estos pueden prepararse mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y así se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

En una modalidad, los compuestos pueden administrarse por vía transdérmica. Este modo de administración evita el llamado efecto de primer paso de la administración oral y, además, permite proporcionar niveles plasmáticos más constantes, lo cual es una ventaja particular en algunos casos. El diseño de formas transdérmicas como pomadas o cremas u otros sistemas transdérmicos, como por ejemplo los parches o dispositivos electroforéticos se conocen generalmente de la técnica, véase, p. Venkatraman y Gale, Biomaterials 1998, Vol. 19, p1119; Prausnitz y Langer, Nat Biotechnology 2008, Vol 26.11 p1261; WO 2001/47503; WO2009/000262; WO99/49852; WO 07/094876.

El nivel de dosis preferible de los compuestos de acuerdo con la presente invención depende de una variedad de factores que incluyen la condición y el peso corporal del

paciente, la gravedad de la enfermedad particular, la forma de dosificación y la vía y el período de administración, pero pueden elegirse de manera apropiada por los expertos en la materia. En diversas modalidades, los compuestos se
5 administran en una cantidad que varía de 0.001 a 10 mg/kg de peso corporal por día, o de 0.03 a 1 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis individuales pueden variar de aproximadamente 0.1 a 1000 mg de ingrediente activo por día, de aproximadamente 0.2 a 750 mg/día, de aproximadamente 0.3 a
10 500 mg/día, de 0.5 a 300 mg/día o de 1 a 100 mg/día. Las dosis se pueden administrar una vez al día o varias veces al día con cada porción dividida.

Otro aspecto de la presente invención es un kit que comprende un medicamento o una composición farmacéutica como
15 se describe en el presente documento, e instrucciones para su uso.

Otro aspecto de la presente invención es un paquete que comprende al menos una unidad de un medicamento o una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto
20 como se describe en el presente documento, e instrucciones para su uso.

DEFINICIONES

Cualquier referencia a un compuesto de acuerdo con la presente invención también incluye sales, solvatos,
25 isótopos y co-cristales farmacéuticamente aceptables de tales

compuestos, a menos que se indique expresamente lo contrario.

El término "*sales farmacéuticamente aceptables*" se refiere a cualquier sal que pueda formar los compuestos y que sea adecuada para la administración a sujetos, en particular

5 sujetos humanos, de acuerdo con la presente invención. Las sales incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido, formadas ya sea con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o formadas con ácidos

10 orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-

15 hidroxibenzoilo)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4 clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido

20 alcanforfosulfónico, ácido 4-metileno[2,2,2]ácido oct-2-eno-1-6arboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido

25 mucónico. Otras sales incluyen el 2,2-dicloroacetato,

adipato, alginato, ascorbato, aspartato, 2-acetamidobenzoato, caproato, caprato, alcanforato, ciclamato, laurilsulfato, edisilato, esilato, isetionato, formiato, galactarato, gentisato, gluceptato, glucuronato, oxoglutarato, hipurato, 5 lactobionato, napadisilato, xinafoato, nicotinato, oleato, orotato, oxalato, palmitato, embonato, pidolato, p-aminosalicilato, sebacato, tanato, rodanida, undecilenato y similares; o sales formadas cuando se reemplaza un protón ácido presente en el compuesto original, como con amoníaco, 10 arginina, benetamina, benzatina, calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, etanolamina, etilendiamina, meglumina, glicina, hidrabamina, imidazol, lisina, magnesio, hidroxietilmorfolina, piperazina, potasio, epolamina, sodio, trolamina, trometamina o zinc.

15 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos como se definen en el presente documento. Los "solvatos" son cristales formados por un compuesto activo y un segundo componente (solvente) que, en forma aislada, es líquido a temperatura ambiente. Los 20 solvatos pueden formarse con solventes orgánicos comunes, p. e., solventes de hidrocarburos tales como benceno o tolueno; solventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; solventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; solventes etéreos tales como éter dietílico o 25 tetrahidrofurano; o solventes de éster tales como acetato de

etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de la presente invención pueden formarse con agua, en cuyo caso serán hidratos.

La presente invención también incluye co-cristales dentro de su alcance. El término "*co-cristal*" se usa para describir la situación en donde los componentes moleculares neutros están presentes dentro de un compuesto cristalino en una relación estequiométrica definida. La preparación de co-cristales farmacéuticos permite llevar a cabo modificaciones en la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica prevista. Los ejemplos de formadores de co-cristales, que pueden estar presentes en el co-cristal junto con el ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido L-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, ácido cinámico, ácido mandélico, urea y nicotinamida.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una "*variación isotópica*" o, en breve, "*isótopo*" de un compuesto de la invención se define como uno en donde al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que generalmente se encuentra en la naturaleza siendo preferidos los isótopos más abundantes. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen

isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo*, requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

También forman parte de la invención aquellos compuestos en los que al menos un átomo ha sido reemplazado por un isótopo radioactivo (radioisótopo) del mismo átomo o uno diferente que se puede usar técnicas de imagen *in vivo* como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o Tomografía por emisión de positrones (PET).

Los ejemplos de las variaciones isotópicas de

moduladores de GPR17 usables en estudios de SPECT (tales como los "trazadores de SPECT" en este documento) son compuestos en los que se ha encontrado un ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{82}Rb , ^{137}Cs , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{67}Ga , ^{192}Ir o ^{201}Tl , y preferiblemente ^{123}I introducido. Por ejemplo, para que los compuestos de la presente invención se usen como trazadores de SPECT, se puede introducir un isótopo ^{123}I en un modulador de GPR17 como se describe en el presente documento. A modo de ejemplo no limitativo, para que un compuesto se use como trazador de SPECT, se puede introducir un radionúclido seleccionado de ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I en un compuesto de la presente invención. En una modalidad, un trazador de SPECT de la presente invención puede basarse en la estructura de un modulador de GPR17 que contiene halógeno descrito en el presente documento, en donde uno de los radionúclidos ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I se ha introducido en la posición de un halógeno, preferiblemente, un átomo de yodo.

Por consiguiente, el término "*trazador de SPECT de la presente invención*", se refiere a compuestos como se describen en la presente solicitud de patente y tienen una estructura de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V o VI como se define más detalladamente en este documento, o como se indique de otra manera individualmente se describe en la presente descripción, en donde se ha introducido al menos un radioisótopo que es adecuado para la

formación de imágenes SPECT. Esto incluye, entre otros, ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{82}Rb , ^{137}Cs , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{67}Ga , ^{192}Ir o ^{201}Tl .

Los ejemplos de derivados de moduladores de GPR17
usables en aplicaciones de PET (en este documento,
5 "trazadores PET") son compuestos en los que se han
introducido ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{76}Br o ^{124}I . Por ejemplo, para
que un compuesto se use como trazador de PET, se puede
introducir un isótopo ^{18}F en un compuesto de la presente
invención. En una modalidad, un trazador de PET puede basarse
10 en la estructura de un modulador de GPR17 que contiene
fluoruro descrito en este documento, en donde el radionúclido
 ^{18}F respectivo se ha introducido en la posición del átomo de
flúor. Esto también se aplica a la introducción de al menos
un átomo de carbono ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{76}Br o ^{124}I , en lugar de un
15 átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno, bromo o yodo "sin
marcar", respectivamente (ver, por ejemplo, Pimlott y
Sutherland, Chem Soc Rev 2011), 40, 149; van der Born y
otros, Chem Soc. Rev 2017, 46, 4709).

En consecuencia, el término "*trazador de PET de la*
20 *presente invención*", se refiere a compuestos como se
describen en la presente solicitud de patente y tienen una
estructura de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I, II,
III, IV, V o VI como se define adicionalmente en el presente
documento, o como se indique de otra manera individualmente
25 se describe en el presente documento, en donde se ha

introducido al menos un radioisótopo que es adecuado para la formación de imágenes PET. Esto incluye, pero no está limitado a, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{76}Br o ^{124}I .

La presente invención incluye dentro de su alcance
5 profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, los profármacos serán derivados funcionales de los compuestos descritos en el presente documento que se pueden convertir *in vivo* fácilmente, p. e., por enzimas endógenas en el intestino o en la sangre, en los compuestos moduladores
10 GPR17 requeridos descritos aquí. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Dependiendo de su patrón de sustitución, los
15 compuestos de la presente invención pueden tener o no uno o más estereocentros ópticos, y pueden o no existir como diferentes enantiómeros o diastereómeros. Cualquiera de tales enantiómeros, diastereómeros u otros isómeros ópticos están abarcados por el alcance de la invención.

20 El compuesto de la presente invención también puede existir en diferentes formas de cristal, es decir, como polimorfos, todos los cuales están abarcados por la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden
25 incluirse en una composición farmacéutica que también puede

incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable. "*Vehículo farmacéuticamente aceptable*" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo, u otro ingrediente con el que se administra un compuesto de la invención y que un
5 experto en la técnica entendería que es farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y/o tratamiento de ciertas enfermedades o trastornos en animales, en particular en seres humanos, como
10 se describe en el presente documento.

"*Prevenir*" o "*prevención*" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, causar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto, en particular
15 un sujeto humano, que pueda estar expuesto o predispuestos a la enfermedad, pero aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad).

El "*tratar*" o "*tratamiento*" de cualquier enfermedad o trastorno incluye, en una modalidad, mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la
20 enfermedad o al menos reducir uno de los síntomas clínicos de la enfermedad). En otra modalidad, "*tratar*" o "*tratamiento*" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede ser o no discernible por el sujeto, en particular un sujeto
25 humano, pero que se basa o está asociado con la enfermedad o

trastorno a ser tratado. En otra modalidad más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular o aliviar la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible en un síntoma no discernible),
5 fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro fisiológico), o ambos. En otra modalidad más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno. Por consiguiente, "*tratar*" o "*tratamiento*" incluye cualquier tratamiento causal
10 de la enfermedad o trastorno subyacente (es decir, la modificación de la enfermedad), así como cualquier tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad o trastorno (ya sea con o sin modificación de la enfermedad), también como cualquier alivio o mejora de la enfermedad o
15 trastorno, o sus signos y síntomas.

El "*diagnosticar*", "*diagnóstico*" o "*diagnosis*" de una enfermedad o trastorno incluyen, en una modalidad, la identificación y medición de los signos y síntomas que están asociados con la enfermedad. "Diagnosticar", "diagnóstico" o
20 "diagnosis" incluyen, pero no están limitados a, la detección y/o medición de receptores de GPR17 disminuidos, aumentados o de otra manera expresados, activados o distribuidos (p. e., tiempo o lugar) incorrectos como indicador de una enfermedad o trastorno relacionado con GPR17, en comparación con sujetos
25 sanos. En un ejemplo, los ligandos de GPR17 pueden usarse en

forma de trazadores PET o SPECT para el diagnóstico, incluido un diagnóstico para una enfermedad de mielinización.

Los términos "*enfermedad(es)*" y "*trastorno(s)*" se usan en gran parte de manera intercambiable en este documento.

"*Monitoreo*" se refiere a la observación de una enfermedad, condición o al menos un parámetro médico durante un cierto período de tiempo. El "*monitoreo*" también incluye las observaciones de los efectos de un medicamento terapéutico con la ayuda de un "*Medicamento Complementario*".

"*Diagnóstico Complementario*", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que puede usarse junto con un medicamento terapéutico con el objetivo de determinar la aplicabilidad (por ejemplo, en términos de seguridad y eficacia) de el medicamento terapéutico a un paciente específico. El uso de un "*Diagnóstico complementario*" puede incluir pasos de diagnóstico y monitoreo.

El término "*animal(es)*" y "*sujeto(es)*" incluye a los humanos. Los términos "*humano*", "*paciente*" y "*sujeto humano*" se usan típicamente de manera intercambiable en este documento, a menos que estén claramente indicados.

La invención también se refiere a métodos para tratar una enfermedad o trastorno animal, como se describe con más detalle en el presente documento, en particular una

enfermedad o trastorno humano, que incluye la administración de los compuestos de la presente invención en cantidades terapéuticamente eficaces. "*Cantidad terapéuticamente efectiva*" significa la cantidad de un compuesto que, cuando
5 se administra a un sujeto, en particular un sujeto humano, para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la condición, edad, peso, género,
10 etc. del sujeto, en particular un sujeto humano, para ser tratado.

El término "*esclerosis múltiple*", como se usa en el presente documento, se refiere a la enfermedad según se clasifica en la Sección G35 del código de diagnóstico ICD-10-
15 CM de la edición estadounidense de 2018.

El término "*moduladores de GPR17*" como se usa en el presente documento pretende describir compuestos que son capaces de modular la actividad del receptor de GPR17, en particular compuestos que son capaces de disminuir la
20 actividad de GPR17. Los "moduladores de GPR17 negativos" incluyen antagonistas de GPR17 que son capaces de bloquear los efectos de los agonistas de GPR17, así como los agonistas inversos de GPR17 que también son capaces de inhibir receptores de GPR17 activos constitucionales o variantes de
25 receptores. Los moduladores de GPR17 preferidos de la

presente invención son agonistas de GPR17 inversos.

Cuando los números aparecen en el subíndice después de una "C", estos números (ya sea entre paréntesis o no) se refieren al intervalo de átomos de carbono que comprende el grupo respectivo que sigue directamente a los números. Por ejemplo, "C₁₋₃" y "(C₁₋₃)" se refieren a un grupo, como se especifica más adelante en este documento, que comprende entre 1 y 3 átomos de carbono.

"Alquilo" incluye grupos hidrocarbilo alifáticos saturados. La cadena de hidrocarburo puede ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de "alquilo" incluyen aquellos con 1-5 átomos de carbono ("alquilo de C₁₋₅"), 1-4 átomos de carbono ("alquilo de C₁₋₄"), 1-3 átomos de carbono ("alquilo de C₁₋₃"), o 1-2 átomos de carbono ("alquilo de C₁₋₂"). Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, t-amilo y similares. Cualquier número de átomos de C en alquilos u otros grupos puede indicarse aquí entre paréntesis o sin paréntesis.

"Alquiloxi" y "alcoxi", como se usan indistintamente en el presente documento (juntos *alqu(il)oxi*), incluyen el grupo-OR en donde R es "alquilo" como se define y ejemplifica adicionalmente en el presente documento. Los grupos *alqu(il)oxi* particulares incluyen, a modo de ejemplo, *met(il)oxi*, *et(il)oxi*, *n-prop(il)oxi*,

isoprop(il)oxi, n-but(il)oxi, terc-but(il)oxi, sec-but(il)oxi, isobut(il)oxi, y similares.

"Halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

5 "Ciano" se refiere a $-\text{C}\equiv\text{N}$.

El término "fluoroalquilo", como se usa, se refiere a un "alquilo" como se describe en el presente documento, que está sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos alquilfluoro (C_{1-3}) incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCHF}_2$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. Un grupo fluoroalquilo particularmente preferido es difluorometil- CHF_2 .

10

Los términos "*fluoroalquilo*xi" o "*fluoroalco*xi" como se usan de manera intercambiable en el presente documento se refieren a un "alqu(il)oxi" como se describe en el presente documento, que está sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de los grupos fluoroalqu(il)oxi (C_{1-3}) incluyen, entre otros, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHFCH}_2\text{F}$ y $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

15

El término "*fluorometoxi*", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metoxi que está sustituido con uno a tres átomos de flúor. El término "*monofluorometoxi*" se refiere a un grupo metoxi que está sustituido con un átomo de flúor. El término "*difluorometoxi*", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metoxi que está sustituido con dos átomos

20

25

de flúor. El término "*trifluorometoxi*" se refiere a un grupo metoxi que está sustituido con tres átomos de flúor.

El término "*fluoroetoxi*", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo etoxi que está
5 sustituido con uno a tres átomos de flúor. El término "*monofluoroetoxi*", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo etoxi que está sustituido con un átomo de flúor. Un monofluoroetoxi particularmente preferido es el grupo-OCH₂CH₂F. El término "*difluoroetoxi*", como se usa en el
10 presente documento, se refiere a un grupo etoxi que está sustituido con dos átomos de flúor. Un difluoroetoxi particularmente preferido es el grupo-OCH₂CHF₂. El término "*trifluoroetoxi*" se refiere a un grupo etoxi que está sustituido con tres átomos de flúor. Un grupo trifluoroetoxi
15 preferido es el grupo-OCH₂CF₃.

El término "*fluorometoxietoxi*" se refiere a un grupo *fluorometoxi* terminal como se define adicionalmente en el presente documento que está unido a un grupo etoxi. Un "*fluorometoxietoxi*" preferido es difluorometoxietoxi, que
20 está representado por -OCH₂CH₂OCHF₂.

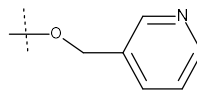
El término "*cicloalquilo*", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo saturado, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes como se
25 indica más adelante en este documento. El "*cicloalquilo*" se

compone de al menos tres hasta, por ejemplo, 5 átomos de carbono que forman un anillo ("*cicloalquilo de C₃₋₅*"), o 4 átomos que forman un anillo ("*cicloalquilo de C₃₋₄*"). Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen ciclopropilo, 5 ciclobutilo y ciclopentilo. Los términos "benciloxi" o "fenilmetoxi", como se usan en este documento, se refieren a un grupo, en donde un anillo de fenilos está unido a un metoxi para representar el grupo -O-CH₂-fenilo.

Los términos "bencilmetoxi", como se usan en este 10 documento, se refieren a un grupo feniletoxi en el que un anillo de fenilo está unido a un grupo etoxi para representar el grupo -O-CH₂-CH₂-fenilo.

El término "*pirid(in)ilmetoxi*" se refiere a un grupo en donde un grupo pirid(in)ilo está unido a un metoxi 15 para representar el grupo -O-CH₂-piridilo, en donde el piridilo puede ser cualquier grupo piridilo. Los grupos piridilmetoxi preferidos en relación con la presente

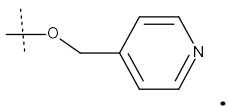
invención son piridin-3-ilmetoxi



y piridin-4-

20

ilmetoxi



Parte experimental:

A. QUÍMICA

25 Los compuestos de la presente invención y sus rutas

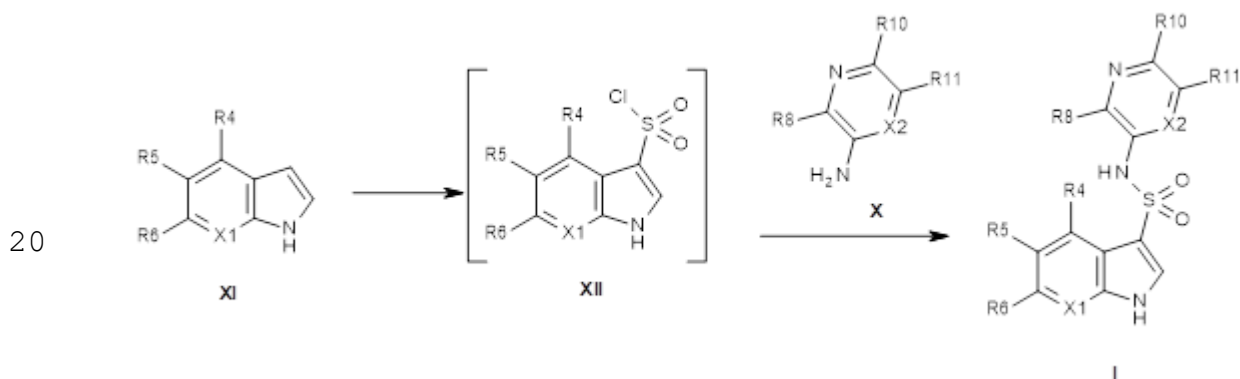
sintéticas se describen con más detalle a continuación.

A-I Métodos generales de elaboración de los compuestos

Los compuestos de la Fórmula **I** de acuerdo con la invención se pueden preparar de manera análoga a los métodos convencionales, como se entiende por el experto en la técnica de la química orgánica sintética.

Cualquier referencia a la síntesis de compuestos de la Fórmula general **I** en el presente documento también se aplica a los compuestos aplicables de Fórmula subgenérica **II**, **III**, **IV** y **V**, y los compuestos de Ejemplo específicos descritos en este documento.

De acuerdo con una modalidad, algunos compuestos de la Fórmula general **I** se pueden preparar por reacción de un compuesto de Fórmula **XI** con una anilina de Fórmula **X** de acuerdo con la ecuación:



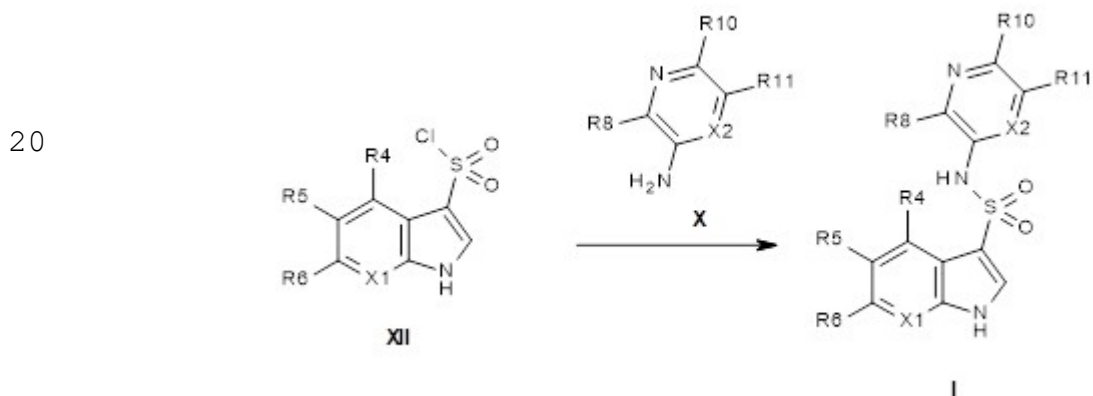
Esta reacción se puede llevar a cabo con ácido clorosulfónico para formar el intermediario de cloruro de sulfonilo no aislado **XII** a una temperatura que oscila entre

25

60 y 120 °C en un solvente polar como el acetonitrilo. El intermediario **XII** se hace reaccionar directamente con una anilina **X** en presencia de una base como la piridina con o sin una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), en un solvente polar como el acetonitrilo a una temperatura que oscila entre 60 y 80 °C.

Alternativamente, el cloruro de sulfonilo intermediario **XII** se puede formar a partir del compuesto **XI**, en presencia de complejo trióxido de piridin-azufre en piridina, a temperatura de reflujo. La sal de ácido sulfónico intermediario puede clorarse en presencia de un agente de cloración tal como trifenilfosfina/tricloroacetonitrilo en un solvente tal como diclorometano a temperatura de reflujo.

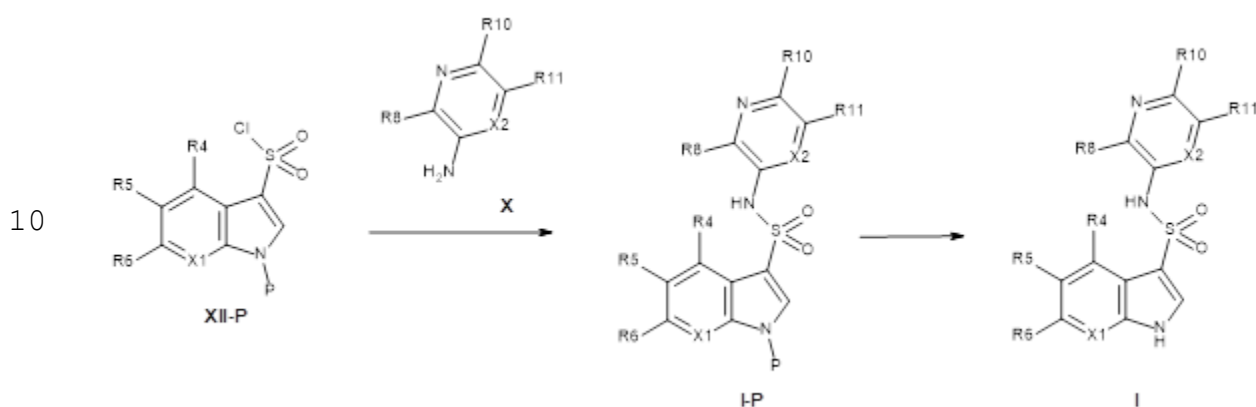
Alternativamente, algunos compuestos de la Fórmula general **I** pueden prepararse por reacción de un cloruro de sulfonilo de Fórmula **XII** con una anilina de Fórmula **X** de acuerdo con la ecuación:



25 Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia

de una base tal como piridina usada como solvente a temperatura ambiente.

Alternativamente, algunos compuestos de la Fórmula general **I** pueden prepararse por desprotección de un compuesto de Fórmula **I-P** en donde **P** es un grupo protector tal como fenilsulfonilo (PhSO₂) de acuerdo con la ecuación:

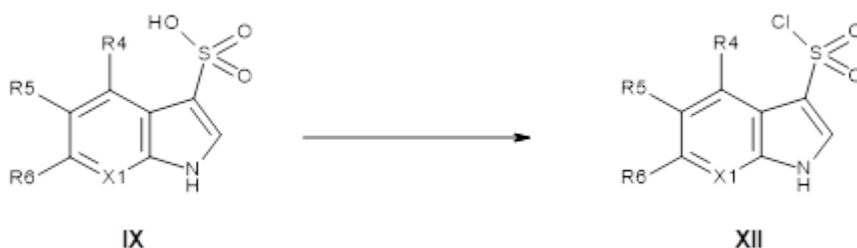


Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base débil como el carbonato de potasio o el carbonato de cesio en una mezcla de solventes polares como el metanol o el dioxano y el agua a temperatura ambiente o bajo calentamiento a una temperatura que oscila entre 80 y 120 °C. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio en un solvente tal como THF con calentamiento a una temperatura que oscila preferiblemente entre 60 y 90°C.

Los compuestos de la Fórmula **I-P** se pueden preparar por reacción de un cloruro de sulfonilo de Fórmula **XII-P** con una anilina de Fórmula **X**. Esta reacción se puede llevar a

cabo en presencia de una base tal como piridina usada como solvente a temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula **XII** se pueden preparar por cloración de un compuesto de Fórmula **IX** de acuerdo con la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente de cloración como el oxiclorigenato de fósforo en un solvente polar como el acetonitrilo a una temperatura que oscila entre 50 y 100 °C.

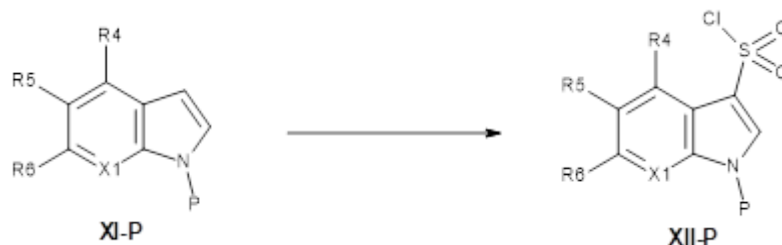
Los compuestos de la Fórmula **IX** en donde se pueden preparar por sulfonilación de un compuesto de Fórmula **XI** de acuerdo con la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente de sulfonilación tal como complejo de trióxido de piridin-azufre en presencia de una base tal como piridina usada como solvente a temperatura de reflujo.

Los compuestos de la Fórmula **XII-P** en donde P es un grupo protector tal como fenilsulfonilo se pueden preparar por clorosulfonilación de un compuesto de Fórmula **XI-P** de acuerdo con la ecuación:

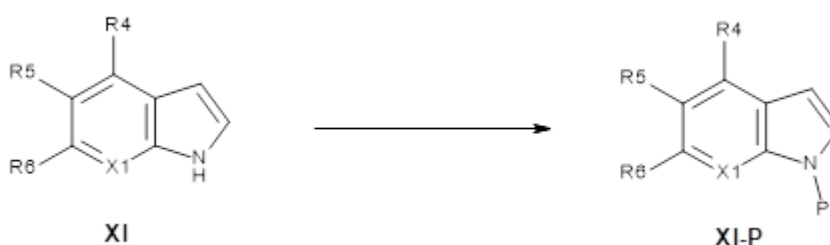
5



Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de ácido clorosulfónico en un solvente polar tal como acetonitrilo a temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula **XI-P** en donde P es un grupo protector tal como fenilsulfonilo se pueden preparar por protección de un compuesto de Fórmula **XI** de acuerdo con la ecuación:

15

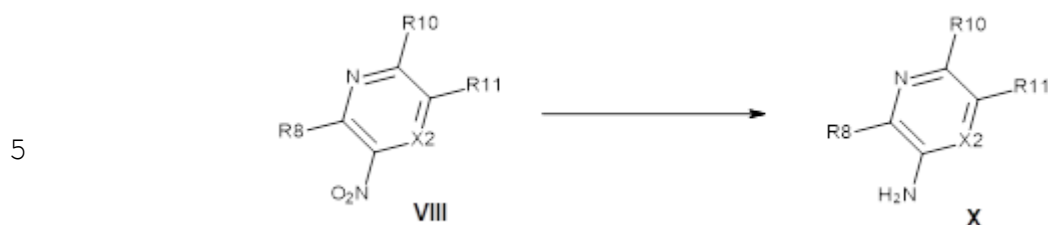


Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier método conocido por el experto en la materia.

Las anilinas de Fórmula **X** están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido por el experto en la materia o usando los procedimientos descritos en la literatura. Alternativamente,

25

algunas anilinas de Fórmula **X** pueden prepararse por reducción de un compuesto **VIII** de acuerdo con la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo usando cualquier agente reductor, como el hierro, en presencia de un ácido, como el ácido acético o el hidrógeno, en presencia de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón vegetal en un solvente polar, como acetato de etilo o metanol, o según cualquier método conocido por el experto en la materia.

Los compuestos de la Fórmula **VIII** están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía o cualquier otro método conocido por el experto en la materia.

Los compuestos de la Fórmula **XI** están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos adecuados bien conocidos por los expertos en la técnica.

20 A-II. Abreviaturas/reactivos recurrentes

Ac: acetilo

ACN: Acetonitrilo

AcOH: ácido acético

Salmuera: solución acuosa saturada de cloruro de sodio

	Boc: terc-butoxicarbonilo
	nBu: n-butilo
	tBu: terc-butilo
	Cy: ciclohexilo
5	DAST: fluoruro de dietilaminosulfuro
	dba: dibencilidenacetona
	DCM: Diclorometano
	DMAP: 4-dimetilaminopiridina
	DMF: <i>N, N</i> -dimetilformamida
10	DMSO: Sulfóxido de dimetilo
	Dppf: 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno
	ES ⁺ : ionización positiva por electropulverización
	ES ⁻ : Ionización Negativa por electropulverización
	ESI: ionización por electropulverización
15	EtOAc: acetato de etilo
	h: Hora
	LC: Cromatografía líquida
	LCMS: Cromatografía líquida de espectrometría de
	masas
20	Me: metilo
	MeOH: Metanol
	min.: minutos
	mw: horno de microondas
	NBS: N-Bromosuccinimida
25	NCS: N-clorosuccinimida

RMN: resonancia magnética nuclear

rt: temperatura ambiente

TBAHSA: hidrogenosulfato de tetrabutilamonio

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

5 TEA: trietilamina

TFAA: anhídrido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

TLC: Cromatografía de Capa Fina

Xantphos: 4.5-bis(difenilfosfino)-9.9-
10 dimetilxanteno

A-III. Métodos analíticos

Los solventes y reactivos comerciales generalmente se usaron sin purificación adicional, incluidos los solventes anhidros cuando sea apropiado (generalmente productos Sure-
15 Seal™ de Aldrich Chemical Company o AcroSeal™ de ACROS Organics). En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina o análisis de espectrometría de masas con cromatografía líquida.

Las mediciones de espectrometría de masas en modo
20 LCMS se llevan a cabo usando diferentes métodos e instrumentos de la siguiente manera:

- Método básico de LCMS 1:

Se usa un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple QDA Waters para el análisis de LCMS. Este
25 espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y una clase

de alta resolución UPLC con detector de red de diodos (200 a 400 nm). Los datos se obtienen en una exploración completa de MS desde m/z 70 a 800 en modo positivo/negativo con una elución básica. La separación de fase inversa se lleva a cabo a 45 °C en una columna Waters Acquity UPLC BEH C18 de 1.7 µm (2.1 x 50 mm) para la elución básica. La elución en gradiente se lleva a cabo con agua/ACN/formiato de amonio (95/5/63 mg/L) (solvente A) y ACN/agua/formiato de amonio (95/5/63 mg/L) (solvente B) según la tabla 1 Volumen de inyección: 1 µL. Flujo total en MS.

Tabla 1

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Flujo (mL/min)
0	99	1	0.4
0.3	99	1	0.4
3.2	0	100	0.4
3.25	0	100	0.5
4	0	100	0.5
4.1	99	1	0.4
4.8	99	1	0.4

- *Método básico de LCMS 2:*

Los espectros de espectrometría de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas LCMS-2010EV (Shimadzu) con ionización por electropulverización (ESI)

acoplado a una Prominencia de HPLC modular (Shimadzu) usando la columna Xbridge C18-2.1x30mm, 2.5 μ m (Waters). Se inyectó un volumen de 3 μ L de solución de muestra con una concentración de aprox. 1 mg/ml. La fase móvil para las condiciones básicas fue una mezcla de A) formiato de amonio 5 mM + amoníaco al 0.1% en agua B) fase A móvil al 5% + amoníaco al 0.1% en acetonitrilo. El gradiente usado fue el siguiente: 5:95 (B/A) a 95:5 (B/A) en 4 minutos y se mantuvo en 95:5 (B/A) durante el siguiente 1 minuto.

10 - *Método neutral de LCMS 3:*

Los espectros de espectrometría de masas (MS) se registraron en un instrumento LCMS (Applied Biosystems API 2000 LC/MS/MS, HPLC Agilent 1100) usando el siguiente procedimiento: disolución de los compuestos a una concentración de 1.0 mg mL⁻¹ en ACN (Solvente A) o agua (que contiene acetato de amonio 2 mM): MeOH 90:10 (solvente B) y, si es necesario, se sonicó hasta que se disolvió completamente. Luego, se inyectaron 10 μ L de la solución en una columna HPLC Phenomenex Luna C18 (50 $\times$ 2.00 mm, tamaño de partícula 3 μ m) y la elución se llevó a cabo con un gradiente de agua: ACN (Gradiente A) o agua: MeOH (Gradiente B) de 90:10 a 0:100 en 10 minutos, comenzando el gradiente después de 1 minuto, seguido de elución en solvente orgánico puro durante 10 minutos a una velocidad de flujo de 300 μ L min⁻¹. La absorción de UV se detectó de 220 a 400 nm usando un

detector de matriz de diodos (DAD).

- *Método ácido de LCMS 4:*

HPLC-MS se llevó a cabo en un sistema Agilent 1200-6120 LC-MS acoplado a detección por UV (230 a 400 nm y 215 nm) y Espectrómetro de Masas Agilent 6120 de detección de descripción de masas (ES) m/z 120 a 800 usando columna 2.5 μ m Xbridge C18-2.1x30mm (Waters). La elución se llevó a cabo con un gradiente representado en la Tabla 2 de la fase móvil A (formiato de amonio 10 mM en agua + ácido fórmico al 0.1%) y la fase móvil B (acetonitrilo + agua al 5% + ácido fórmico al 0.1%) con una velocidad de flujo de 1 ml/min

Tabla 2

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0	94	6
1.5	5	95
2.25	5	95
2.50	94	6

Los materiales crudos se pueden purificar mediante cromatografía en fase normal, cromatografía en fase inversa (ácida o básica) o recristalización.

La cromatografía de fase normal se llevó a cabo usando columnas de gel de sílice (gel de sílice de malla 100:200 o cartuchos para sistemas de cromatografía de

vaporización instantánea, como Isolera™ Four de Biotage® o Teledyne Isco CombiFlash®).

La cromatografía de fase inversa preparativa se llevó a cabo con dos instrumentos diferentes y de acuerdo con
5 los métodos siguientes:

- Método de LCMS de Preparación básica 1:

La purificación por LCMS está usando un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple SQD o QM Waters para la detección de MS. Este espectrómetro está equipado con
10 una fuente ESI, una bomba binaria Waters 2525, un administrador de muestras de 2767 y un detector de diodos (210 a 400 nm).

Parámetros de MS: Tensión capilar ESI 3 kV. Voltaje de cono y extractor 10. Temperatura del bloque fuente 120 °C.
15 Temperatura de desolvatación 300 °C. Cono de flujo de gas 30 L/h (nitrógeno), flujo de desolvatación de gas 650 L/h. Los datos se obtienen en un escaneo completo de MS desde m/z 100 a 850 en modo positivo/negativo.

Parámetros de LC: La separación de fase inversa se
20 lleva a cabo a temperatura ambiente en una columna OBD C18 de preparación XBridge (5 µm, 30 x 50 mm). La elución en gradiente se lleva a cabo con el solvente A1 (H₂O + NH₄HCO₃ 10 mM + 50 µl/L de NH₄OH) y el solvente B1 (100% de ACN) (pH ~ 8.5). Velocidad de flujo de HPLC: 35 ml/min a 45 ml/min,
25 volumen de inyección: 990 µl. La relación de división se

establece en $\pm 1/6000$ a MS (tabla 3).

Tabla 3

Tiempo (min)	A1 (%)	B1 (%)	Flujo (mL/min)
0	95	5	35
1	95	5	35
7	10	90	35
7.5	5	95	35
9	5	95	35
9.1	5	95	45
12	5	95	45

- *Método 2 de HPLC de RP neutro:*

La purificación por HPLC de los productos finales se llevó a cabo en un sistema de HPLC Knauer Smartline 1050 usando una columna RP-HPLC (Knauer 20 mm i.d., Eurospher-100 C18). El producto se disolvió en metanol (20 mg por 8 ml) y se sometió a HPLC de fase inversa aplicando un gradiente de metanol/agua (70:30 a 100:0 durante 24 min).

Los espectros de RMN se registraron en diferentes instrumentos:

- un Espectrómetro BRUKER AVANCEIII 400 MHz-Ultrashield RMN equipado con una estación de trabajo Windows 7 Professional con el software Topspin 3.2 y una Sonda de Banda Ancha de Resonancia Doble de 5 mm (PABBI 1H/19F-BB Z-

GRD Z82021/0075) o una Sonda de Resonancia Triple de 1 mm (PATXI 1H/D-13C/15N Z-GRD Z868301/004).

- un espectrómetro de RMN Varian a 400 MHz con tiempo de adquisición (at) = 2.0 s, retardo de relajación (d1) = 2.0 s y ensanchamiento de línea (lb) = 0.5 Hz.

- un espectrómetro de RMN Bruker Avance DRX 500 MHz

- un espectrómetro de RMN Bruker Avance III 600 MHz

Los cambios químicos se refieren a señales derivadas de protones residuales de los solventes deuterados (DMSO-d₆, Benceno-d₆ o CDCl₃). Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz). Las multiplicidades de espín se dan como amplio (br), singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q) y multiplete (m).

Los productos generalmente se secaron al vacío antes de los análisis finales y se sometieron a pruebas biológicas.

A-IV: COMPUESTOS Y SÍNTESIS DE EJEMPLO

Los nombres de los siguientes compuestos son nombres IUPAC generados por Biovia Draw Versión 16.1 para Intermediarios de Fórmula X, XI, XII y por Pipeline Pilot 2018 usando OpenEye oemetachem versión 1.4.5 para Ejemplos de compuestos de la Fórmula I.

Intermediarios

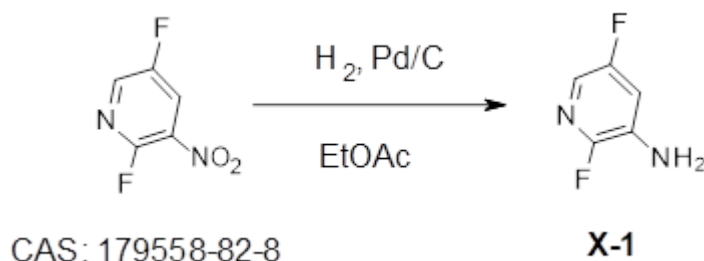
Cuando están disponibles comercialmente, los

materiales de inicio se identifican por sus números de registro CAS.

A. Síntesis de intermediarios de Fórmula X

A.1. Síntesis de 2,5-difluoropiridin-3-amina X-1:

5



10

A una solución de 2,5-difluoro-3-nitro-piridina (0.30 g, 1.87 mmol) en EtOAc (40 ml) se añadió Pd/C (0.13 g, 1.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8h bajo presión de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (40 ml) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2,5-difluoropiridin-3-amina **X-1** (0.19 g) como un sólido amarillo.

15

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

20

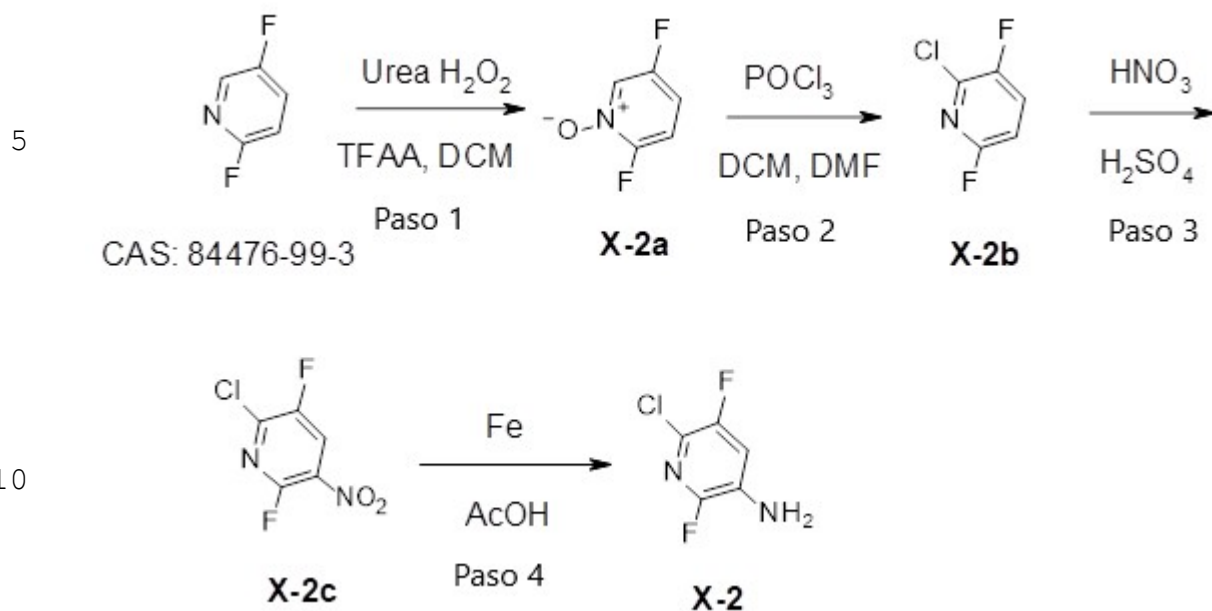
Rendimiento: 71%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 131 (M+H)⁺, pureza del 90%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.81 (brs, 2H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.23 (t, J=2.69 Hz, 1H)

25

A.2. Síntesis de 6-cloro-2,5-difluoropiridin-3-amina X-2:



Paso 1: Síntesis de 2,5-difluoro-1-oxido-piridin-1-io **X-2a**:

15 A una solución de 2,5-difluoropiridina (3.00 g, 26.1 mmol) en DCM (120 ml) se añadió peróxido de hidrógeno de urea (7.36 g, 78.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, seguido de una adición gota a gota de anhídrido

20 trifluoroacético (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso (120 ml) y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). La capa orgánica se separó, se secó

25 sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar

2,5-difluoro-1-oxido-piridin-1-io **X-2a** (1.00 g) en forma de un sólido blanquecino.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Rendimiento: 29%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39-7.47 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.48-8.57 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de 2-cloro-3,6-difluoro-piridina **X-2b**:

10 A una solución de 2,5-difluoro-1-oxido-piridin-1-io **X-2a** (0.95 g, 7.25 mmol) en DCM (30 ml) se añadió POCl_3 (1.33 ml, 14.5 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, seguido de la adición de DMF (0.60 ml). La mezcla de reacción se agitó a
15 temperatura ambiente durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío
20 para proporcionar 2-cloro-3,6-difluoropiridina **X-2b** (0.65 g) como un líquido café pálido. Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 60%.

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.35-7.39 (m, 1H), 8.15-8.23 (m, 1H).

Paso 3: Síntesis de 2-cloro-3,6-difluoro-5-nitropiridina **X-2c**:

A una solución de 2-cloro-3,6-difluoropiridina **X-2b** (0.60 g, 4.01 mmol) en HNO₃ humeante (4.19 ml, 100 mmol) se le añadió H₂SO₄ concentrado (3.21 ml, 60.2 mmol) gota a gota manteniendo una temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla de reacción se calentó luego a 60°C durante 30 min. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo triturado y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 10% de EtOAc en hexano) para proporcionar 2-cloro-3,6-difluoro-5-nitropiridina **X-2c** (0.185 g) como un líquido amarillo pálido.

Rendimiento: 24%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10-9.14 (m, 1H).

Paso 4: Síntesis de 6-cloro-2,5-difluoropiridin-3-amina **X-2**:

A una solución de 2-cloro-3,6-difluoro-5-nitropiridina **X-2c** (0.18 g, 0.93 mmol) en ácido acético (9 ml) se le añadió hierro (0.05 g, 0.93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con

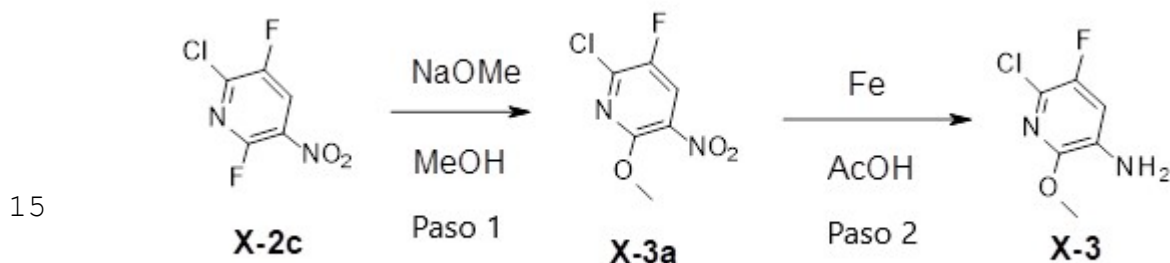
EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío hasta 6-cloro-2,5-difluoro-piridin-3-amina **X-2** (0.28 g) como un sólido café pálido.

5 Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 42%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 163 (M-H)⁻, 23% de pureza.

10 **A.3. Síntesis de 6-cloro-5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-amina X-3:**



Paso 1: Síntesis de 2-cloro-3-fluoro-6-metoxi-5-nitro-piridina **X-3a**:

A una solución de 2-cloro-3,6-difluoro-5-nitro-
 20 piridina **X-2c** (0.67 g, 3.44 mmol) en MeOH (10 ml) se le
 añadió NaOMe (0.82 ml, 3.79 mmol) gota a gota a -40 °C y la
 mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20
 min. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez
 completado, la mezcla de reacción se vertió en HCl 1N
 25 enfriado con hielo (10 ml) y se extrajo con hexano (2 x 15

ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para obtener 2-cloro-3-fluoro-6-metoxi-5-nitro-piridina **X-3a** (0.40 g) como un sólido amarillo.

5 Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 56%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.03 (s, 3H), 8.82 (d, J=7.83 Hz, 1H).

10 Paso 2: Síntesis de 6-cloro-5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-amina **X-3**:

A una solución agitada de 2-cloro-3-fluoro-6-metoxi-5-nitro-piridina **X-3a** (0.20 g, 0.97 mmol) en ácido acético (4 ml) se le añadió hierro (0.22 g, 3.87 mmol) a 0
15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado enfriado con hielo (25 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite,
20 se lavó con EtOAc (2 x 15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 4% de EtOAc en hexano) para proporcionar 6-
25 cloro-5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-amina **X-3** (0.11 g, 63%)

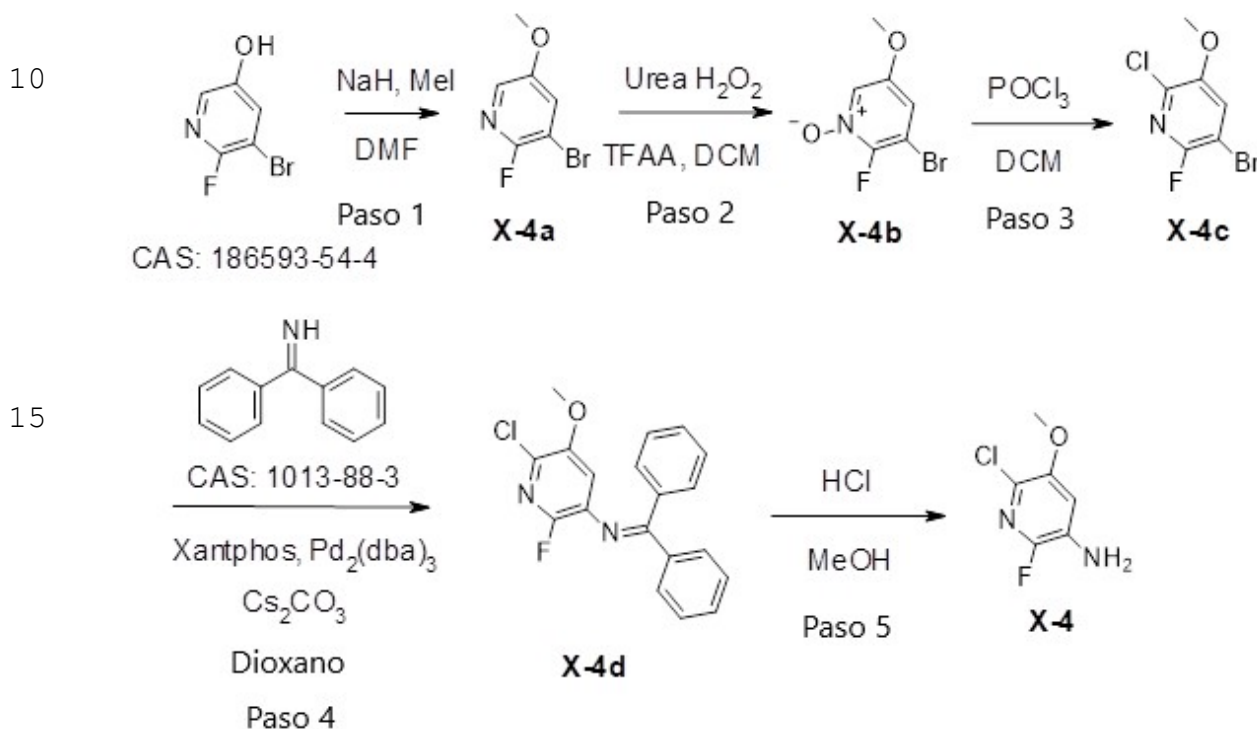
como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 63%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 177 (M+H)⁺, 98% de pureza.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.84 (s, 3H), 5.49 (brs, 2H), 6.90 (d, J=9.78 Hz, 1H).

A.4. Síntesis de 6-cloro-2-fluoro-5-metoxi-piridin-3-amina X-4:



Paso 1: Síntesis de 3-bromo-2-fluoro-5-metoxi-piridina **X-4a**:

A una solución de 5-bromo-6-fluoro-piridin-3-ol (0.80 g, 4.17 mmol) y NaH (0.33 g, 8.33 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió una gota de CH₃I (0.31 ml, 5.00 mmol) sabio a 0

°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se vertió en H₂O fría (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30
5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de vaporización instantánea múltiple (EtOAc al 30% en hexano) para proporcionar 3-bromo-2-fluoro-5-metoxi-piridina
10 **X-4a** (0.80 g) como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 93%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 206 (M+H)⁺, pureza del 99%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.85 (s, 3H), 7.92 (t, J=2.20 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.34, 2.20 Hz, 1H).
15

Paso 2: Síntesis de 3-bromo-2-fluoro-5-metoxi-1-oxido-piridin-1-io **X-4b**:

A una solución de 3-bromo-2-fluoro-5-metoxi-piridina **X-4a** (0.30 g, 1.35 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió
20 peróxido de hidrógeno de urea (0.38 g, 4.05 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0.96 ml, 6.76 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y
25 LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en

H₂O enfriada con hielo (15 ml), se basificó con NaHCO₃ saturado (15 ml) hasta pH 8 y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para
5 proporcionar 3-bromo-2-fluoro-5-metoxi-1-oxido-piridin-1-**io** **x-4b** (0.16 g, 37%) como un sólido blanquecino.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 93%.

10 Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 222 (M+H)⁺, 69% de pureza.

Paso 3: Síntesis de 5-bromo-2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-piridina X4-c:

A una solución de 3-bromo-2-fluoro-5-metoxi-1-
15 oxido-piridin-1-**io** **x-4b** (0.40 g, 1.45 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió POCl₃ (0.35 ml, 3.88 mmol)) seguido de la adición de DMF (0.1 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de
20 reacción se concentró al vacío. El residuo se vertió en H₂O enfriada con hielo (15 ml), se basificó con NaHCO₃ saturado (15 ml) hasta pH 8 y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto
25 crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de

vaporización instantánea múltiple (EtOAc al 30% en hexano) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-piridina **X4-c** (0.26 g) como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 74%.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (s, 3H), 8.16 (d, J=6.85 Hz, 1H).

Paso 4: Síntesis de N- (6-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3-piridil) -1.1-difenil-metanimina **X4-d**:

A una solución de 5-bromo-2-cloro-6-fluoro-3-
10 metoxi-piridina **X4-c** (0.25 g, 1.04 mmol), se añadió benzofenona imina (0.21 g, 1.14 mmol) en dioxano (15 ml) Cs_2CO_3 (1.02 g, 3.12 mmol) y Xantphos (0.12 g, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 minutos, seguido de la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.10 g, 0.10 mmol). La
15 mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre
20 Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de vaporización instantánea múltiple (EtOAc al 30% en hexano) para proporcionar N- (6-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3-piridil) -1.1-difenil-metanimina **X4-d** (0.25 g, 50%) como un sólido
25 blanquecino.

Rendimiento: 93%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 341 (M+H)⁺, 71% de pureza.

Paso 5: Síntesis de 6-cloro-2-fluoro-5-metoxi-
5 piridin-3-amina **X-4**:

A una solución de N- (6-cloro-2-fluoro-5-metoxi-3-
piridil) -1.1-difenil-metanimina **x4-d** (0.24 g, 0.51 mmol) en
MeOH (15 ml) se añadió 1N HCl (0.5 mL) a 0 °C. La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El
10 progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una
vez completado, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (15
ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica se
separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄
anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido
15 se purificó por cromatografía en columna de vaporización
instantánea múltiple (EtOAc al 30% en hexano) para
proporcionar 6-cloro-2-fluoro-5-metoxi-piridin-3-amina **X-4**
(0.06 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 62%.

20 Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 177 (M+H)⁺, 93% de
pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.79 (s, 3H), 5.64 (s,
2H), 6.99 (d, J=8.80 Hz, 1H)

A.5. Síntesis de 2,5-difluoro-6-metoxi-piridin-3-amina X-5:



Paso 1: Síntesis de 2,3,6-trifluoro-5-nitro-piridina **X-5a**:

A una solución agitada de 2,3,6-trifluoropiridina (2.00 g, 15.0 mmol) en HNO₃ fumante (12.5 ml, 301 mmol) se le añadió H₂SO₄ concentrado (12.0 ml, 225 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se vertió en hielo triturado (40 ml) y se extrajo con hexano (2 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ saturado (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2,3,6-trifluoro-5-nitro-piridina **X-5a** (1.20 g) como un aceite amarillo.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 45%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20-9.26 (m, 2H).

25 Paso 2: Síntesis de 2,5-difluoro-6-metoxi-3-nitro-

piridina **X-5b**:

A una solución agitada de 2,3,6-trifluoro-5-nitro-piridina **X-5a** (0.20 g, 1.12 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOMe (0.93 ml, 4.32 mmol) gota a gota a -78 °C y la mezcla de
5 reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con HCl saturado (10 ml) a -78 °C y se extrajo con hexano (2 x 15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro
10 y se concentró al vacío para proporcionar 2,5-difluoro-6-metoxi-3-nitro-piridina **X-5b** (0.136 g) como un sólido amarillo pálido.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 Rendimiento: 64%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.06 (s, 3H), 8.76 (dd, J= 8.80, 7.34 Hz, 1H).

Paso 3: Síntesis de 2,5-difluoro-6-metoxi-piridin-3-amina **X-5**:

20 A una solución agitada de 2,5-difluoro-6-metoxi-3-nitro-piridina **X-5b** (0.13 g, 0.68 mmol) en ácido acético (4 ml) se le añadió hierro (0.15 g, 2.74 mmol) en porciones en 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante
25 TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se

inactivó con NaHCO_3 saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2,5-difluoro-6-metoxi-piridin-3-amina **X-5** (0.104 g, 94%) como un sólido café.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

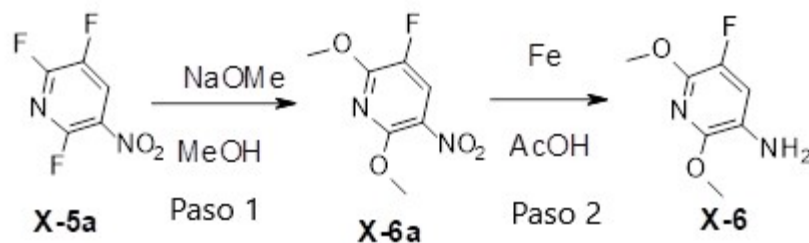
Rendimiento: 62%.

Método básico de LCMS 2 (ES^+): 161 ($\text{M}+\text{H}^+$), pureza del 99%.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.77 (s, 3H), 5.04 (brs, 2H), 7.17 (dd, $J=10.76$, 8.31, 1H).

A.6. Síntesis de 5-fluoro-2,6-dimetoxi-piridin-3-amina **X-6**:

15



Paso 1: Síntesis de 3-fluoro-2,6-dimetoxi-5-nitro-piridina **X-6a**:

A una solución agitada de 2,3,6-trifluoro-5-nitro-piridina **X-5a** (0.30 g, 1.68 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió NaOMe (0.36 ml, 1.68 mmol) gota a gota a -40°C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de

completarse, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 2 N (6 ml) a 0°C y se extrajo con hexano (2 x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a vacío para proporcionar 3-fluoro-2,6-dimetoxi-5-nitro-
5 piridina **X-6a** (0.32 g, 94%) como un sólido amarillo pálido.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 94%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.06 (s, 3H), 4.09 (s,
10 3H), 8.52 (d, J= 9.29 Hz, 1H).

Paso 2: Síntesis de 5-fluoro-2,6-dimetoxi-piridin-3-amina **X-6**:

A una solución agitada de 3-fluoro-2,6-dimetoxi-5-nitro-piridina **X-6a** (0.25 g, 1.24 mmol) en ácido acético (8
15 ml) se le añadió hierro (0.28 g, 4.95 mmol) en porciones en 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado enfriado con hielo (25 ml) y se
20 extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 5-fluoro-5-fluoro-2,6-dimetoxi-piridin-3-amina **X-6** (0.19 g) como un sólido café.

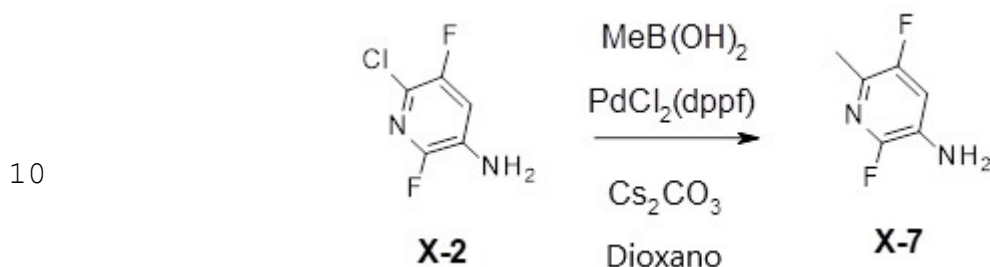
Este compuesto se usó como tal para la siguiente
25 reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 89%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 173 (M+H)⁺, pureza del 99%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.58 (brs, 2H), 6.92 (d, J=11.25 Hz, 1H).

A.7. Síntesis de 2,5-difluoro-6-metil-piridin-3-amina X-7:



A una solución de 6-cloro-2,5-difluoro-piridin-3-amina **X-2** (0.24 g, 1.38 mmol) en dioxano (12 ml) se le añadió ácido metil borónico (0.25 g, 4.15 mmol) y Cs₂CO₃ (1.13 g, 3.46 mmol) de solución en H₂O (4 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 min. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.10 g, 0.14 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 6 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc (2 x 60 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La

25

capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (70 ml), se

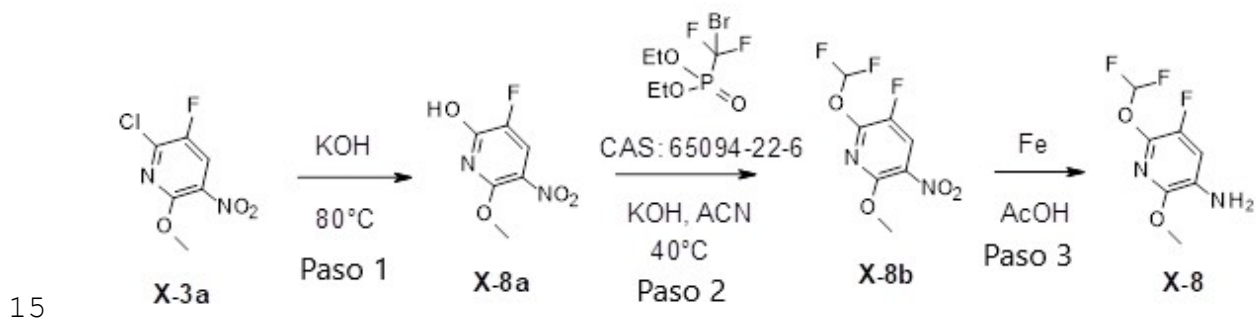
secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2,5-difluoro-6-metil-piridin-3-amina **X-7** (0.32 g) como un líquido pardo pálido.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente
5 reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 51%.

Método básico de LCMS 2 (ES^+): 145 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 31% de pureza.

A.8. Síntesis de 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-amina X-8:
10



Paso 1: Síntesis de 3-fluoro-6-metoxi-5-nitro-piridin-2-ol **X-8a**:

A una solución de 2-cloro-3-fluoro-6-metoxi-5-nitro-piridina **X-3a** (0.90 g, 4.36 mmol) en H_2O (6 ml) se le
20 añadió KOH (0.61 g, 10.9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro
25 y se concentró al vacío para proporcionar 3-fluoro-6-metoxi-

5-nitro-piridin-2-ol **X-8a** (0.30 g en bruto) como un sólido amarillo pálido.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.99 (s, 3H), 8.42 (d, J=9.60 Hz, 1H), 12.12 (s, 1H).

Paso 2: Síntesis de 2-(difluorometoxi)-3-fluoro-6-metoxi-5-nitro-piridina **X-8b**:

A una solución de 3-fluoro-6-metoxi-5-nitro-
10 piridin-2-ol **X-8a** (0.29 g, 1.54 mmol) en CH_3CN (4 ml) se le añadió una solución de KOH (0.87 g, 15.4 mmol) en H_2O (1 ml) y dietilfosfonato de bromodifluorometilo (2.74 ml, 15.4 mmol) a 40 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h. El progreso de la reacción se
15 controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (2 a 5% de
20 EtOAc en hexano) para proporcionar 2-(difluorometoxi)-3-fluoro-6-metoxi-5-nitro-piridina **X-8b** (0.24 g) como un líquido amarillo pálido.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 Rendimiento: 65%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.04 (s, 3H), 7.90 (t, $J=70.8$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=9.60$ Hz, 1H).

Paso 3: Síntesis de 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-amina **x-8**:

5 A una solución de 2-(difluorometoxi)-3-fluoro-6-metoxi-5-nitro-piridina **x-8b** (0.23 g, 0.97 mmol) en CH_3COOH (8 mL) se le añadió Fe (0.27 g, 4.83 mmol) lentamente a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y
10 LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc (80 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre
15 Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-amina **x-8** (0.18 g) como un líquido café.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

20 Rendimiento: 77%.

Método básico de LCMS 2 (ES^-): 207 (M-H^-), pureza del 85%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.84 (s, 3H), 5.18 (brs, 2H), 6.95 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=74$ Hz, 1H).

A.9. Síntesis de 5-bromo-3-metoxi-pirazin-2-amina

x-9:Paso 1: Síntesis de 3,5-dibromopirazin-2-amina **x-9a**:

A una solución de pirazin-2-amina (0.50 g, 5.26 mmol) en DMSO (10 ml) y H₂O (0.3 ml) se añadió NBS (1.97 g, 11.0 mmol) en porciones por debajo de 15 °C durante un período de 10 minutos. La reacción se agitó en ausencia de luz a temperatura ambiente durante 5 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se vertió en H₂O con hielo (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 5% de EtOAc en hexano) para proporcionar 3,5-dibromopirazin-2-amina **x-9a** (0.612 g) en forma de un sólido blanquecino.

Rendimiento: 46%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 252 (M+H)⁺, 100% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.97 (brs, 2H), 8.13 (s, 1H).

Paso 2: Síntesis de 5-bromo-3-metoxi-pirazin-2-amina **X-9**:

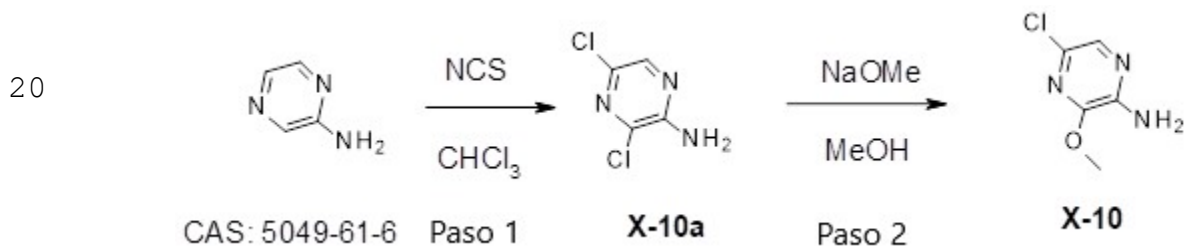
Una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina **X-9a** (0.60 g, 2.37 mmol) y NaOMe (0.15 g, 2.78 mmol) en MeOH (15 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 10% de EtOAc en hexano) para proporcionar 5-bromo-3-metoxi-pirazin-2-amina **X-9** (0.295 g) como un sólido blanco.

Rendimiento: 61%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 204 (M+H)⁺, 100% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.87 (s, 3H), 6.52 (brs, 2H), 7.57 (s, 1H)

A.10. Síntesis de 5-cloro-3-metoxipirazin-2-amina **X-10**:



Paso 1: Síntesis de 3,5-dicloropirazin-2-amina **X-10a**:

25 A una solución agitada de pirazin-2-amina (2.00 g,

21.0 mmol) en CHCl_3 (25 ml) se añadió NCS (3.65 g, 27.3 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se vertió
5 en H_2O enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de vaporización instantánea múltiple (20% de EtOAc en hexano)
10 para proporcionar 3,5-dicloropirazin-2-amina **X-10a** (1.50 g) en forma de un sólido blanquecino.

Rendimiento: 37%.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.02 (brs, 2H), 8.06 (s, 1H).

15 Paso 2: Síntesis de 5-cloro-3-metoxipirazin-2-amina **X-10**:

A una solución agitada de 3,5-dicloropirazin-2-amina **X-10a** (0.80 g, 4.15 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaOMe (0.90 g, 16.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla
20 de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se
25 concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó

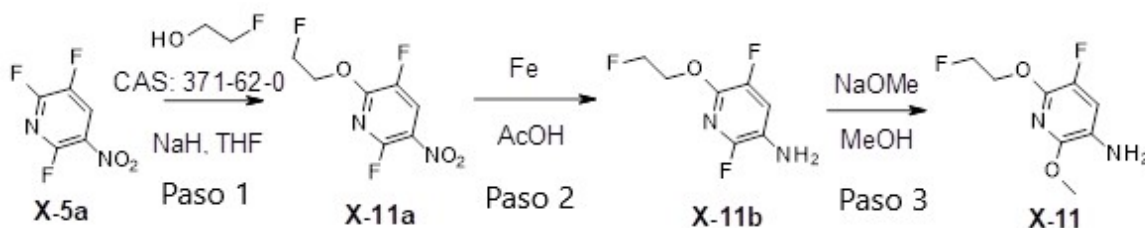
por cromatografía de vaporización instantánea múltiple (20% de EtOAc en hexano) para proporcionar 5-cloro-3-metoxipirazin-2-amina **X-10** (0.53 g) en forma de un sólido blanquecino.

5 Rendimiento: 69%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.89 (s, 3H), 6.52 (brs, 2H), 7.53 (s, 1H).

A.11. Síntesis de 5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-piridin-3-amina X-11:

10



15 Paso 1: Síntesis de 2,5-difluoro-6-(2-fluoroetoxi)-3-nitropiridina **X-11a**:

A una solución agitada de 2-fluoroetanol (1.19 g, 18.5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaH (0.81 g, 20.2 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, seguido de la adición lenta de 2,3,6-trifluoro-5-nitropiridina **X-5a** (3.00 g, 16.8 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se

20

25

separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2,5-difluoro-6-(2-fluoroetoxi)-3-nitropiridina **X-11a** (3.10 g) como un líquido gomoso café.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente
5 reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 83%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.64-4.69 (m, 1H) 4.73-4.76 (m, 2H) 4.86-4.89 (m, 1H) 8.79-8.83 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de 2,5-difluoro-6-(2-fluoroetoxi)
10 piridin-3-amina **X-11b**:

A una solución de 2,5-difluoro-6-(2-fluoroetoxi)-3-nitropiridina **X-11a** (2.70 g, 12.2 mmol) en CH₃COOH (25 ml) se le añadió Fe (6.79 g, 122 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El
15 progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con Et₂O (500 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (380 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x
20 500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2,5-difluoro-6-(2-fluoroetoxi) piridin-3-amina **X-11b** (2.00 g) como un sólido café.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente
25 reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 70%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 193 (M+H)⁺, 82% de pureza.

Paso 3: Síntesis de 5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-piridin-3-amina **X-11**

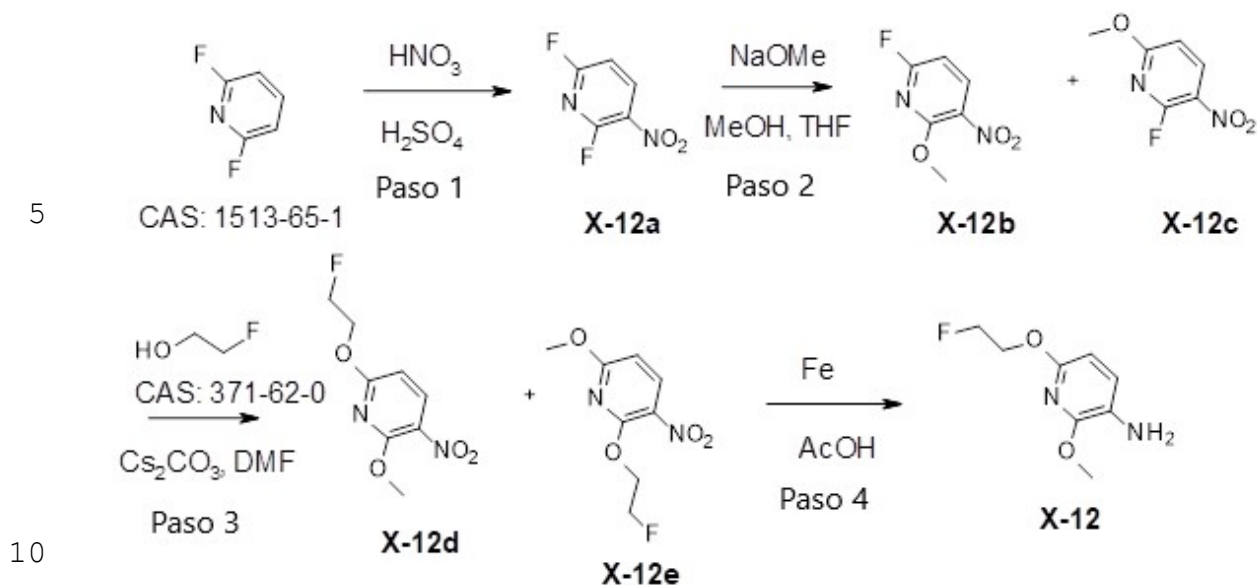
A una solución de 2,5-difluoro-6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-amina **X-11b** (1.00 g, 4.27 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOMe (solución al 25% en MeOH, 1.85 ml, 8.55 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 1 N enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con hexano (2 x 500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por HPLC prep. para proporcionar 5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-piridin-3-amina **X-11** (0.46 g) como un sólido café.

Rendimiento: 50%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 205 (M+H)⁺, pureza del 97%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.83 (s, 3H) 4.41-4.43 (m, 1H) 4.48-4.50 (m, 1H) 4.65 (brs, 3H) 4.76-4.78 (m, 1H) 6.90-6.98 (m, 1H).

A.12. Síntesis de 6-(2-fluoroetoxi)-2-

metoxipiridin-3-amina X-12:

Paso 1: Síntesis de 2,6-difluoro-3-nitropiridina **X-12a**:

A una solución de 2,6-difluoropiridina (5.00 g, 43.4 mmol) en Conc.HNO₃ (36.3 ml, 869 mmol) se le agregó H₂SO₄ concentrado (34.7 ml, 652 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo triturado (120 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml).

20 La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (120 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2,6-difluoro-3-nitropiridina **X-12a** (3.20 g en bruto) como un aceite amarillo.

25 Este compuesto se usó como tal para la siguiente

reacción sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (dd, $J=8.80$, 2.45 Hz, 1H) 8.91-9.00 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de 6-fluoro-2-metoxi-3-nitropiridina **X-12b** y 2-fluoro-6-metoxi-3-nitropiridina **X-12c**:

A una solución de 2,6-difluoro-3-nitropiridina **X-12a** (2.90 g, 18.1 mmol) en THF (25 ml) se le añadió NaOMe (solución al 25% en MeOH, 4.31 ml, 19.9 mmol) lentamente a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O enfriada con hielo (60 ml) y se extrajo con Et $_2\text{O}$ (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 6-fluoro-2-metoxi-3-nitropiridina **X-12b** y 2-fluoro-6-metoxi-3-nitropiridina **X-12c** (2.51 g, mezcla de dos regioisómeros) como un líquido café.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , RMN ^1H mostró mezcla de regioisómeros) δ 3.97 (s, 3H), 4.02 (s, 3H) 6.97-7.00 (m, 2H) 8.58-8.71 (m, 2H).

Paso 3: Síntesis de la 6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-3-nitropiridina **X-12d** y 2-(2-fluoroetoxi)-6-metoxi-3-

nitropiridina **X-12e**:

A una solución de 2-fluoroetanol (1.12 g, 17.5 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (9.51 g, 29.2 mmol) y 6-fluoro-2-metoxi-3-nitropiridina **X-12b** y mezcla de 2-fluoro-
 5 6-metoxi-3-nitropiridina **X-12c** (2.51 g, 14.6 mmol, mezcla de dos regio isómeros). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O fría (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La capa
 10 orgánica se separó, se lavó con H₂O fría (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 5 a 12% de EtOAc en hexano) y se volvió a purificar por HPLC prep. Para proporcionar 6-(2-
 15 fluoroetoxi)-2-metoxi-3-nitropiridina **X-12d** (0.98 g) como un sólido blanquecino y 2-(2-fluoroetoxi)-6-metoxi-3-nitropiridina **X-12e** (1.10 g) como un sólido blanquecino.

6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-3-nitropiridina **X-12d**:

Rendimiento: 31%.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (s, 3H) 4.63 (t, J=4 Hz, 1H) 4.69-4.74 (m, 2H) 4.84 (t, J=4 Hz, 1H) 6.47 (d, J=8.8 Hz, 1H) 8.39 (d, J=8.8 Hz, 1H).

2-(2-fluoroetoxi)-6-metoxi-3-nitropiridina **X-12e**:

Rendimiento: 35%.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (s, 3H) 4.75-4.78 (m,

2H) 4.80-4.84 (m, 1H) 4.85-4.91 (m, 1H) 6.43 (d, J=8.8 Hz, 1H) 8.37 (d, J=8.8Hz, 1H)

Paso 4: Síntesis de 6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-amina **x-12**:

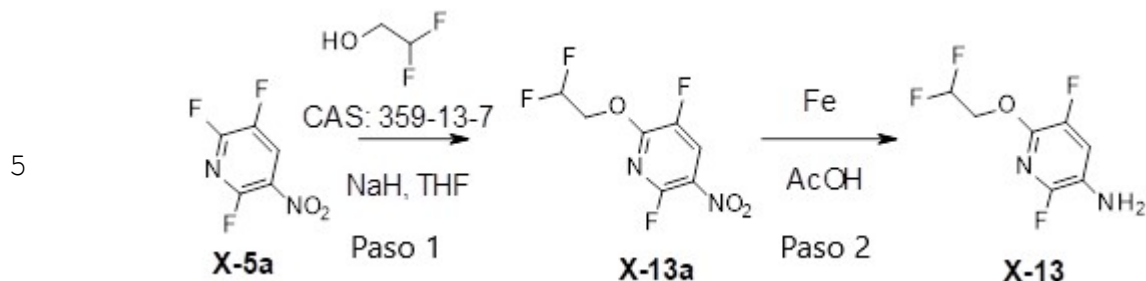
5 A una solución de 6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-3-nitropiridina **x-12d** (0.97 g, 4.49 mmol) en CH₃COOH (15 ml) se le añadió Fe (1.25 g, 22.4 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. La
10 mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc (80 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se
15 concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (10 al 20% de EtOAc en hexano) para proporcionar 6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-amina **x-12** (0.67 g) como un líquido café pálido.

20 Rendimiento: 79%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 187 (M+H)⁺, pureza del 97%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.84 (s, 3H) 4.28-4.34 (m, 1H) 4.36 (s, 2H) 4.38-4.41 (m, 1H) 4.62-4.66 (m, 1H) 4.73-
25 4.80 (m, 1H) 6.20 (d, J=8.31 Hz, 1H) 6.96 (d, J=7.83 Hz, 1H).

A.13. Síntesis de 2,5-difluoro-6-metoxi-piridin-3-amina X-13:



Paso 1: Síntesis de 2-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoro-5-nitro-piridina **X-13a**:

10 A una solución agitada de 2,2-difluoroetanol (0.79 g, 11.2 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH (1.35 g, 33.7 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, seguido de una adición lenta de 2,3,6-trifluoro-5-nitro-piridina **X-5a** (2.00 g, 11.2 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 2% en hexano) para proporcionar 2-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoro-5-nitro-piridina **X-13a** (0.86 g) como un líquido café.

15

20

25

Rendimiento: 32%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.78 (td, J = 14.92, 2.93 Hz, 2 H), 6.32-6.62 (m, 1 H), 8.87 (dd, J = 8.80, 7.34 Hz, 1 H).

5 Paso 2: Síntesis de 6-(2,2-difluoroetoxi)-2,5-difluoro-piridin-3-amina **x-13**:

A una solución de 2-(2,2-difluoroetoxi)-3,6-difluoro-5-nitro-piridina **x-13a** (0.85 g, 3.5 mmol) en CH_3COOH (17 ml) se le añadió Fe (1.98 g, 35 mmol) a 0°C y la mezcla
10 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con Et_2O (500 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en una solución
15 acuosa saturada de NaHCO_3 (380 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se lavó con pentano para proporcionar 6-(2,2-difluoroetoxi)-2,5-difluoro-piridin-3-amina **x-13** (0.51 g) como un sólido café.

20 Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

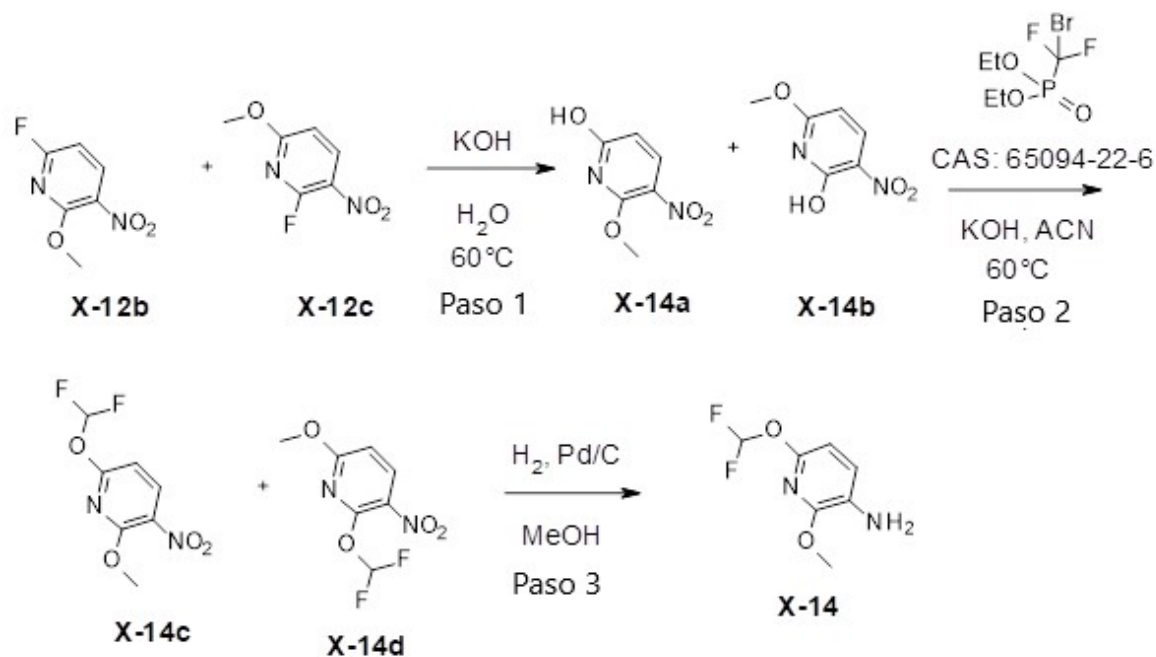
Rendimiento: 67%.

Método básico de LCMS 2 (ES^+): 211 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, pureza del 99%.

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.43 (td, J = 14.92,

3.42 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.20-6.50 (m, 1 H), 7.21 (dd, J = 10.76, 8.31 Hz, 1 H).

A.14. Síntesis de 6-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-3-amina X-14:



Paso 1: Síntesis de 6-metoxi-5-nitro-piridin-2-ol **X-14a** y 6-metoxi-3-nitro-piridin-2-ol **X-14b**:

A una solución de 6-fluoro-2-metoxi-3-nitropiridina **X-12b** y 2-fluoro-6-metoxi-3-nitropiridina **X-12c** (0.60 g, 3.5 mmol, mezcla de dos regioisómeros) en agua (20 ml) se añadió KOH (0.78 g, 13.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 4-5 con HCl 1N (6 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar mezcla de 6-metoxi-5-nitro-piridin-2-ol **X-14a** y 6-metoxi-3-

nitro-piridin-2-ol **X-14b** (0.45 g, mezcla de dos regioisómeros) como un sólido amarillo.

Rendimiento: 29%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 171 (M+H)⁺, pureza
5 del 99% (mezcla 40/60).

Paso 2: Síntesis de 6-(difluorometoxi)-2-metoxi-3-nitro-piridina **X-14c** y 2-(difluorometoxi)-6-metoxi-3-nitro-piridina **X-14d**:

A una solución de 6-metoxi-5-nitro-piridin-2-ol **X-14a** y 6-metoxi-3-nitro-piridin-2-ol **X-14b** (1.2 g, 5.06 mmol, mezcla de dos regioisómeros) en CH₃CN (32 ml) y agua (8 ml) se añadió KOH (1.42 g, 25.3 mmol) y dietilfosfonato de bromodifluorometilo (6.75 g, 25.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 h. El progreso de la
15 reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por
20 cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc al 2% en hexano) para obtener 6-(difluorometoxi)-2-metoxi-3-nitro-piridina **X-14c** (0.24 g) y 2-(difluorometoxi)-6-metoxi 3-nitro-piridina **X-14d** (0.07 g) como sólidos de color blanquecino.

25 6-(difluorometoxi)-2-metoxi-3-nitro-piridina **X-14c**

Rendimiento: 22%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.12 (s, 3 H), 6.60 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 72 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 8.80 Hz, 1 H).

5 2-(difluorometoxi)-6-metoxi-3-nitro-piridina **X-14d**

Rendimiento: 7%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.03 (s, 3 H), 6.65 (d, J = 9.29 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 72 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 9.29 Hz, 1 H).

10 Paso 3: Síntesis de 6-(difluorometoxi)-2-metoxi-piridin-3-amina **X-14**:

A una solución de 6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-3-nitropiridina **X-12d** (50 mg, 0.22 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió Pd/C (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo presión de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH (2 x 30 ml) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 6-(difluorometoxi)-2-metoxi-piridin-3-amina **X-14** (30 mg) como un líquido café.

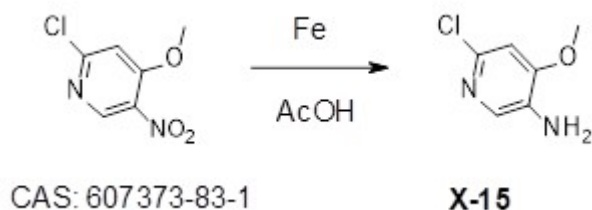
Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 68%.

Método básico de LCMS 2 (ES^+): 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, pureza del 97%.

A.15. Síntesis de 6-cloro-4-metoxi-piridin-3-amina**X-15:**

5



A una solución de 2-cloro-4-metoxi-5-nitro-piridina (2.0 g, 10.6 mmol) en CH₃COOH (15 ml) se le añadió Fe (2.96 g, 53 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó. a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc (2 x 30 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se lavó con éter para proporcionar 6-cloro-4-metoxi-piridin-3-amina **X-15** (0.95 g) como un sólido blanquecino.

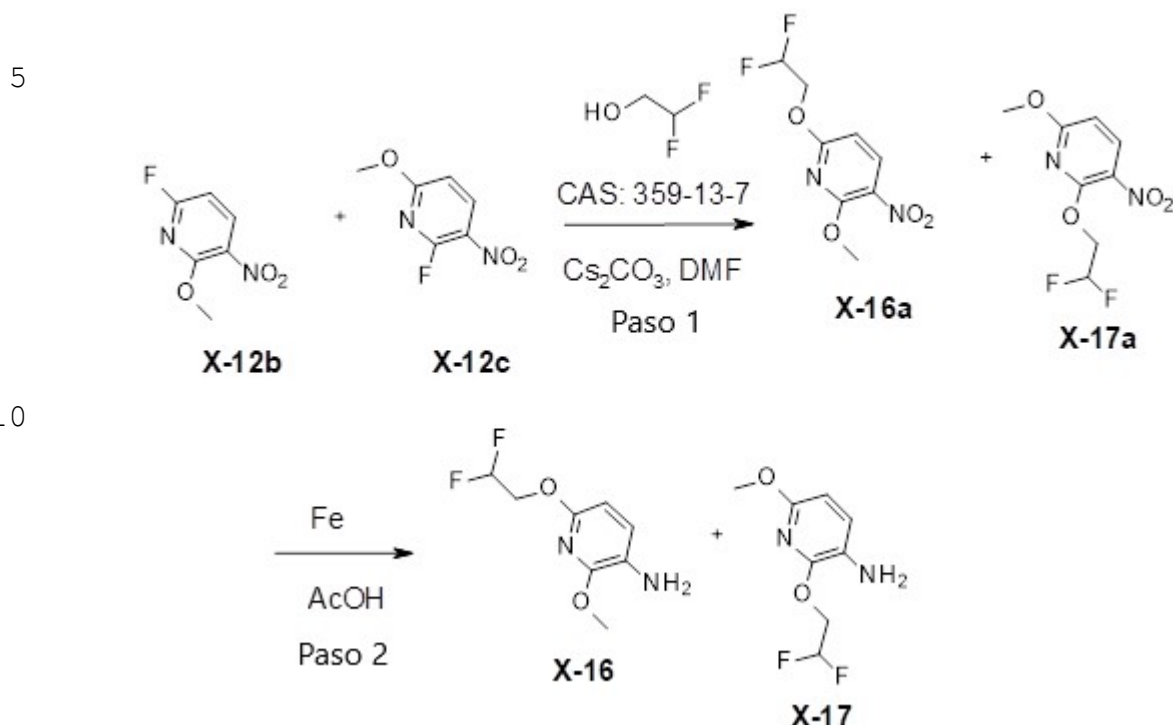
20 Rendimiento: 55%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 159 (M+H)⁺, 100% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.85 (s, 3 H), 5.01 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H).

25

A.16. Síntesis de 6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-amina X-16 y 2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxipiridin-3-amina X-17:



Paso 1: Síntesis de 6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxi-3-nitropiridina **X-16a** y 2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxi-3-nitropiridina **X-17a**:

A una solución de 6-fluoro-2-metoxi-3-nitropiridina **X-12b** y 2-fluoro-6-metoxi-3-nitropiridina **X-12c** (4.00 g, 23.2 mmol, mezcla de dos regioisómeros) en DMF (40 ml) se agregó Cs_2CO_3 (15.1 g, 46.5 mmol) y 2-fluoroetanol (1.79 g, 27.9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se

20

25

inactivó con H₂O enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío hasta 6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxi-3-nitropiridina **X-16a** y 2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxi 3-nitropiridina **X-17a** (4.20 g en bruto, mezcla de dos regioisómeros) como un líquido gomoso café.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, RMN ¹H mostró una mezcla de regioisómeros) δ 3.99 (s, 3H) 4.69-4.76 (m, 2H) 6.64-6.68 (m, 1H) 8.46 (d, J = 3.91 Hz, 1H) 8.48 (d, J = 3.91 Hz, 1H).

Paso 2: Síntesis de 6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-amina **X-16** y 2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxipiridin-3-amina **X-17**:

A una solución de 6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxi-3-nitropiridina **X-16a** y 2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxi-3-nitropiridina **X-17a** (0.50 g, 2.14 mmol, mezcla de dos regioisómeros) en CH₃COOH (10 ml) se añadió hierro (1.19 g, 21.4 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®, se lavó con EtOAc (500 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (380 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar

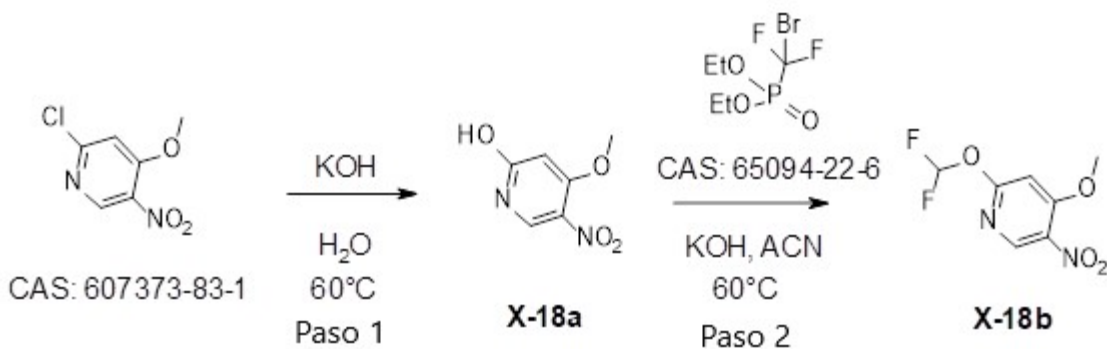
6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-amina **X-16** y 2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxipiridin-3-amina **X-17** (0.32 g en bruto, mezcla de dos regioisómeros) como un sólido café.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , RMN ^1H mostró una mezcla de regioisómeros) δ 3.99 (s, 3H) 4.69-4.76 (m, 2H) 6.64-6.68 (m, 1H) 8.46 (d, $J = 3.91$ Hz, 1H) 8.48 (d, $J = 3.91$ Hz, 1H). (No se ven protones NH_2).

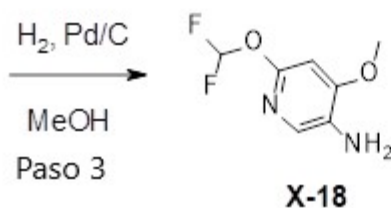
A.17. Síntesis de 6-cloro-4-metoxipiridin-3-amina

X-15:

10



15



20

Paso 1: Síntesis de 4-metoxi-5-nitropiridin-2-ol **X-**

18a:

A una solución de 2-cloro-4-metoxi-5-nitro-piridina (1.00 g, 5.30 mmol) en H_2O (25 ml) se le añadió KOH (1.49 g, 26.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después

25

de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H₂O helada (100 ml), se acidificó con HCl 1 N (8 ml) hasta pH 4 a 0°C y se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 4-metoxi-5-nitropiridin-2-ol **X-18a** (0.71 g) como un sólido amarillo pálido.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 61%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 171 (M+H)⁺, 77% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.83 (s, 3H) 5.87 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 12.17 (brs, 1H).

15 Paso 2: Síntesis de 2-(difluorometoxi)-4-metoxi-5-nitropiridina **X-18b**:

A una solución de 4-metoxi-5-nitropiridin-2-ol **X-18a** (0.60 g, 2.73 mmol) en CH₃CN (20 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió KOH (0.77 g, 13.6 mmol) y dietilfosfonato de bromodifluorometilo (3.64 g, 13.6 mmol) lentamente a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó

20

25

sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se repitió en 2.70 g y el producto crudo obtenido de 2 reacciones se apiló y se disolvió en DCM (150 ml) y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 10% de EtOAc en hexano) para proporcionar 2-(difluorometoxi)-4-metoxi-5-nitropiridina **X-18b** (1.55 g, 36%) como un líquido amarillo pálido.

Rendimiento: 36%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 221 (M+H)⁺, 82% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (s, 3H) 6.53 (s, 1H) 7.52 (t, J = 72 Hz, 1H) 8.76 (s, 1H).

Paso 3: Síntesis de 6-(difluorometoxi)-4-metoxipiridin-3-amina **X-18**:

A una solución de 2-(difluorometoxi)-4-metoxi-5-nitropiridina **X-18b** (1.50 g, 5.62 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C al 20% (50% de humedad, 0.18 g) en la habitación. La temperatura y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo presión de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®, se lavó con MeOH (2 x 60 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30% en hexano) para proporcionar 6-(difluorometoxi)-4-

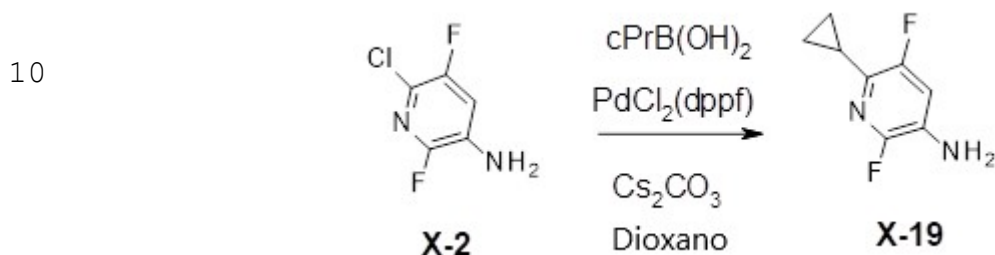
metoxipiridin-3-amina **X-18** (0.805 g, 75%) como blanco sólido.

Rendimiento: 36%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 191 (M+H)⁺, 96% de pureza.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.85 (s, 3H) 4.72 (s, 2H) 6.56 (s, 1H) 7.44 (s, 1H) 7.49 (t, J = 74 Hz, 1H).

A.18. Síntesis de 6-ciclopropil-2,5-difluoropiridin-3-amina X-19:



A una solución de 6-cloro-2,5-difluoro-piridin-3-amina **X-2** (0.25 g, 1.52 mmol) en dioxano (8 ml) se le añadió ácido ciclopropilborónico (0.27 g, 3.18 mmol) y Cs₂CO₃ (1.24 g, 3.80 mmol) en solución en H₂O (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.11 g, 0.15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 18 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc (2 x 60 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x

15

20

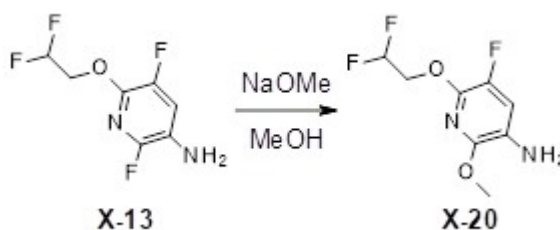
25

40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (70 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, 100-200 mallas, 8% de EtOAc en hexano) para proporcionar 6-ciclopropil-2,5-difluoropiridin-3-amina **X-19** (0.10 g) como líquido incoloro.

Rendimiento: 37%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 171 (M+H)⁺, 95% de pureza.

A.19. Síntesis de 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina X-20:



A una solución de 6-(2,2-difluoroetoxi)-2,5-difluoropiridin-3-amina **X-13** (1.00 g, 4.76 mmol) en THF (15 ml) se añadió NaOMe (25% en MeOH, 1.13 g, 5.23 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice,

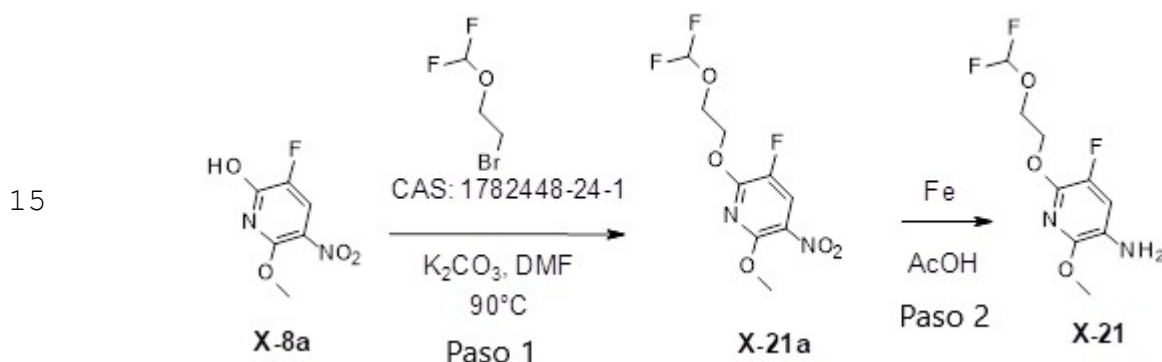
malla 100-200, 5 al 10% de EtOAc en hexano) para proporcionar
 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina **X-20**
 (0.55 g) como un líquido café.

Rendimiento: 50%.

5 Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 223 (M+H)⁺, pureza
 del 91%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.85 (s, 3H) 4.50 (td, J
 = 14.89, 3.69 Hz, 2H) 4.74 (s, 2H) 6.23-6.54 (m, 1H) 6.96 (d,
 J = 11.32 Hz, 1H).

10 **A.20. Síntesis de 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-**
metoxi-piridin-3-amina X-21:



Paso 1: Síntesis de 2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3-
 fluoro-6-metoxi-5-nitropiridina **X-21a**:

20 A una solución de 3-fluoro-6-metoxi-5-nitro-
 piridin-2-ol **X-8a** (0.10 g, 0.53 mmol) en DMF (4 ml) se le
 añadió K₂CO₃ (0.22 g, 1.59 mmol) y 1-bromo-2-
 (difluorometoxi)etano (0.09 g, 0.53 mmol) a temperatura
 ambiente y la mezcla de reacción se calentó en un microondas
 25 a 90 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló

por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3-fluoro-6-metoxi-5-nitropiridina **X-21a** (0.09 g) como un líquido café.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 64%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.05 (s, 3H) 4.22-4.27 (m, 2H) 4.70-4.76 (m, 2H) 6.75 (t, J = 74 Hz, 1H) 8.57 (d, J = 9.78 Hz, 1H).

Paso 2: Síntesis de 6-(2-(difluorometoxi)etoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina **X-21**:

A una solución de 2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-3-fluoro-6-metoxi-5-nitropiridina **X-21a** (0.09 g, 0.32 mmol) en CH₃COOH (2 mL) se añadió hierro (0.18 g, 3.19 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc (50 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa

orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó lavando con pentano (3 x 70 ml) para proporcionar 6-(2-(difluorometoxi)etoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina **X-21** (0.08 g, 77%) como un sólido café.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

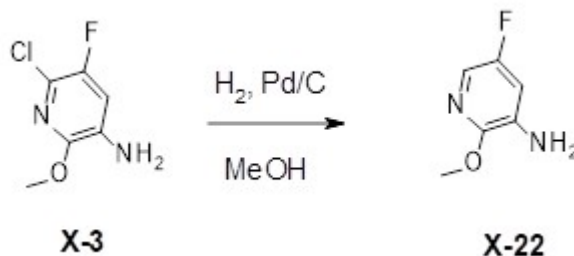
MS (ESI) m/e[M + H]⁺/Rt /%: 253.00/1.72/77.7%

Rendimiento: 77%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 253 (M+H)⁺, 78% de pureza.

A.21. Síntesis de 6-cloro-4-metoxi-piridin-3-amina

X-22:



A una solución de 6-cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina **X-3** (2.0 g, 11.33 mmol) en MeOH (38 ml) se añadió Pd/C (20%, 0.43 g) bajo atmósfera de argón durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc (3 x 100 ml). El

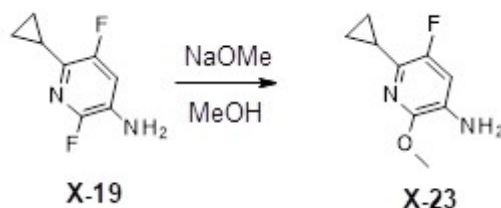
filtrado se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 4 al 10% de EtOAc en hexano) para obtener 5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina **X-22** (0.48 g) como un sólido café.

5 Rendimiento: 30%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 143 (M+H)⁺, pureza del 96%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.83 (s, 3H) 5.32 (br s, 2H) 6.72 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H) 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

10 **A.22. Síntesis de 6-ciclopropil-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina X-23:**



15

A una solución de 6-ciclopropil-2,5-difluoropiridin-3-amina **X-19** (1.50 g, 8.75 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaOMe (25% en MeOH, 3.78 ml, 17.5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por

20

25

cromatografía de vaporización instantánea múltiple (EtOAc al 20% en hexano) para proporcionar 6-ciclopropil-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina **x-23** (1.10 g) como un aceite café.

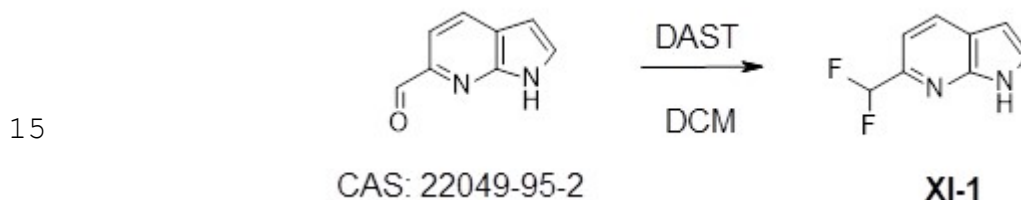
Rendimiento: 69%.

5 Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 183 (M+H)⁺, pureza del 99%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76-0.86 (m, 4H) 1.94-2.03 (m, 1H) 3.75 (s, 3H) 4.94 (s, 2H) 6.68 (d, J = 10.76 Hz, 1H).

10 B. Síntesis de intermediarios de Fórmula XI

B.1. Síntesis de 6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **XI-1**:



A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído (196 mg, 1.26 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió, a 0 °C, trifluoruro de dietilaminosulfuro (260 µl, 1.91 mmol). La mezcla de reacción se agitó 4 h a temperatura ambiente. Se vertió la reacción en una mezcla de hielo y NaHCO₃ y se extrajo 3 veces con DCM. Se secó la fase orgánica en Na₂SO₄ y se concentraron los solventes para obtener 6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **XI-1** (96 mg) como un sólido café.

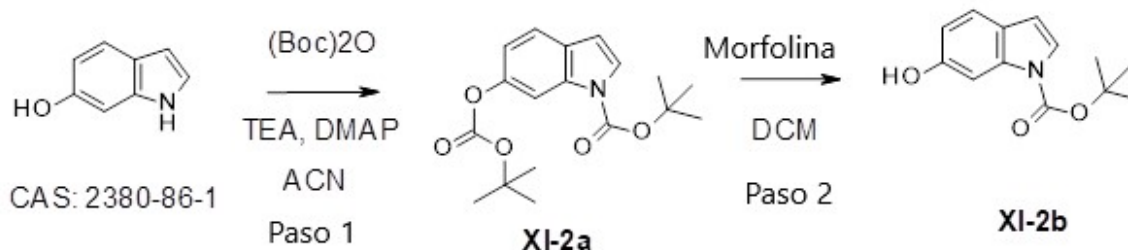
25

Rendimiento: 45%.

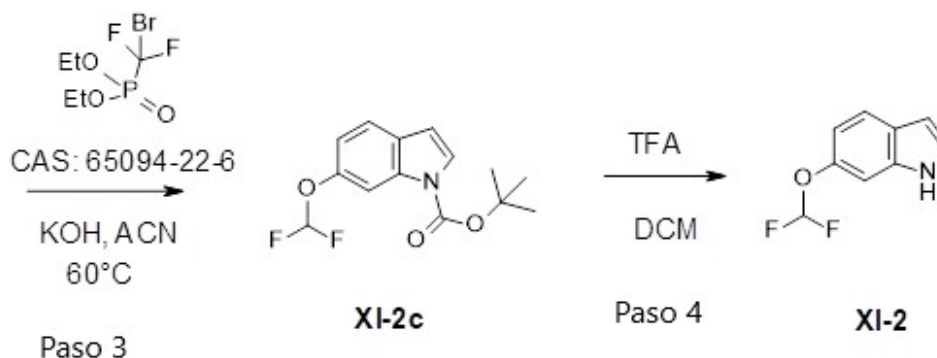
Método básico de LCMS 1 (ES⁺): 169 (M+H)⁺, 82% de pureza.

B.2. Síntesis de 6-(difluorometoxi)-1H-indol XI-2:

5



10



15

Paso 1: Síntesis de 6-((terc-butoxicarbonil)oxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo **XI-2a**:

A una solución de 1H-indol-6-ol (5.00 g, 37.6 mmol) en CH₃CN (50 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (25.9 ml, 113 mmol), DMAP (2.29 g, 18.8 mmol) y trietilamina. (15.7 mmol, 113 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 20%

de EtOAc en hexano) para proporcionar 6-((terc-butoxicarbonil)oxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo **XI-2a** (10.0 g) como un líquido amarillo pálido.

Rendimiento: 80%.

5 Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 332 (M-H)⁻, 99% de pureza.

Paso 2: Síntesis del 6-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo **XI-2b**:

A una solución de 6-((terc-butoxicarbonil)oxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo **XI-2a** (9.90 g, 29.6 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió morfolina (51.8 ml, 592 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 15% de EtOAc en hexano) para proporcionar 6-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (6.70 g) en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 97%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.61 (s, 9H) 6.55 (d, J = 3.94 Hz, 1H) 6.71 (dd, J = 8.37, 1.97 Hz, 1H) 7.36 (d, J = 8.86 Hz, 1H) 7.43 (d, J = 3.45 Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 9.41 (s, 1H).

Paso 3: Síntesis del 6-(difluorometoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo **XI-2c**:

A una solución de 6-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo **XI-2b** (2.00 g, 8.57 mmol) en CH₃CN (20 ml) y H₂O (20
5 ml) se le añadió KOH (9.62 g, 171 mmol) y dietilfosfonato de bromodifluorometilo (3.05 ml, 17.1 mmol) lentamente a -78 °C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200
10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, 15% de EtOAc en hexano) para proporcionar 6-(difluorometoxi)-1H-
15 indol-1-carboxilato de terc-butilo **XI-2c** (0.68 g) como aceite amarillo.

Rendimiento: 21%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 282 (M-H)⁻, 74% de pureza.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.63 (s, 9H) 6.73 (d, J = 3.91 Hz, 1H) 7.09 (dd, J = 8.80, 1.47 Hz, 1H) 7.23 (t, J = 76 Hz, 1H) 7.66 (d, J = 8.31 Hz, 1H) 7.69 (d, J = 3.42 Hz, 1H) 7.86 (s, 1H).

Paso 4: Síntesis de 6-(difluorometoxi)-1H-indol **XI-2**:

25 A una solución de 6-(difluorometoxi)-1H-indol-1-

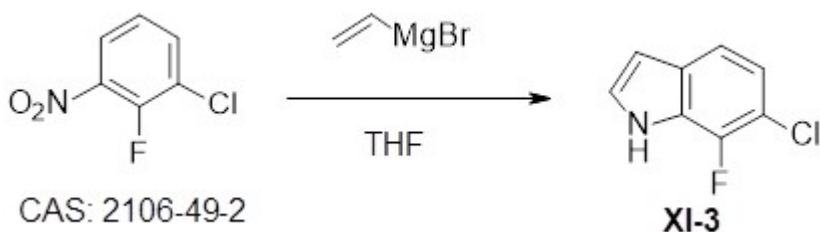
carboxilato de terc-butilo **XI-2c** (0.67 g, 1.76 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió TFA (40 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 min, luego a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (100 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 6-(difluorometoxi)-1H-indol **XI-2** (0.31 g) en forma de un aceite café.

Rendimiento: 76%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 182 (M-H)⁻, 79% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.42-6.44 (m, 1H) 6.83 (dd, J = 8.56, 1.71 Hz, 1H) 7.14 (t, J = 74 Hz, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.37 (t, J = 2.45 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 8.80 Hz, 1H) 11.17 (brs, 1H).

B.3. Síntesis de 6-cloro-7-fluoro-1H-indol **XI-3**:



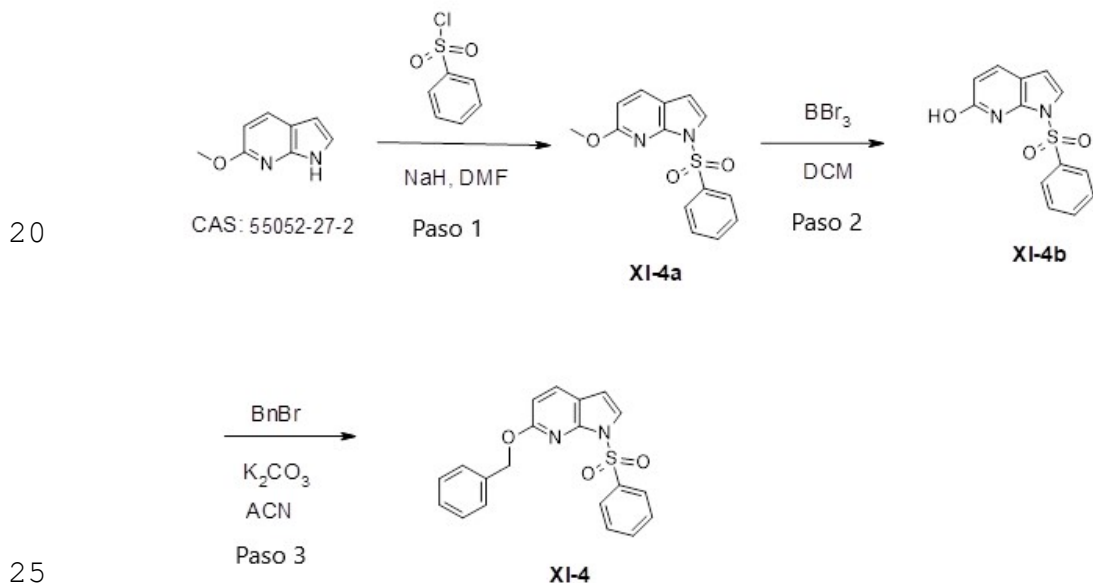
A una solución de 1-cloro-2-fluoro-3-nitro-benceno

(2.50 g, 14.2 mmol) en THF (50 ml) se le añadió bromuro de vinilo y magnesio (5.61 g, 42.7 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (100 ml), se diluyó con H₂O (400 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, 10 malla 100-200, 5% de EtOAc en hexano) para proporcionar 6-cloro-7-fluoro-1H-indol **XI-3** (0.60 g) como un líquido rojo.

Rendimiento: 17%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 168.00 (M-H)⁻, 66% de pureza.

15 **B.4. Síntesis de 1-(bencensulfonil)-6-benciloxi-pirrolo[2,3-b]piridina XI-4:**



Paso 1: Síntesis de 1- (bencensulfonil) -6-metoxi-pirrolo [2,3-b] piridina **XI-4^a**

Una solución de 6-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (998 mg, 5.4 mmol) en 10 ml de DMF se trató con hidruro de sodio (60% en parafina, 238 mg, 6 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió cloruro de ácido bencenosulfónico (0.8 ml, 6.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y la suspensión se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando (éter de petróleo: acetato de etilo 80: 20). Las fracciones recogidas se evaporaron para dar 980 mg de 1-(bencensulfonil)-6-metoxi-pirrolo[2,3-b]piridina **XI-4a** como un polvo blanco.

Rendimiento: 63%.

Método neutro de LCMS 3 (ES⁺): 289 (M+H)⁺, 100% de pureza.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.89 (s, 3H), 6.71 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 2H).

Paso 2: Síntesis de 1-(bencensulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-6-ol **XI-4b**

A una solución de 1-(bencensulfonil)-6-metoxi-

pirrolo[2,3-b]piridina **XI-4a** (800 mg, 2,7 mmol) en
 diclorometano (35 ml), se añadió solución de tribromuro de
 boro 1.0 M en diclorometano (5 ml, 5 mmol) a 0 °C, luego se
 calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 95 h a la
 5 misma temperatura. La mezcla de reacción se hidrolizó
 mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (40
 ml). Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato
 de etilo (3 x 35 ml). Los extractos orgánicos combinados se
 secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión
 10 reducida. El material resultante se purificó por
 cromatografía en columna sobre gel de sílice usando (éter de
 petróleo: acetato de etilo 80: 20). Las fracciones recogidas
 se evaporaron para dar 580 mg de 1-
 (bencensulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-6-ol **XI-4b** en forma de
 15 un polvo blanco.

Rendimiento: 79%.

Método neutro de LCMS 3 (ES +): 275 (M + H) +,
 pureza del 93%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.58 (d, J = 8.4 Hz,
 20 1H), 6.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64
 - 7.58 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz,
 1H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 10.92 (s, 1H).

Paso 3: Síntesis de 1-(bencensulfonil)-6-benciloxi-
 pirrolo[2,3-b]piridina **XI-4**

25 Una mezcla de 1-(bencensulfonil)pirrolo[2,3-

b]piridin-6-ol **XI-4b** (767 mg, 2.8 mmol), bromuro de bencilo (0.29 ml, 205 mmol, 0.89 equiv.) y carbonato de potasio (967.2 mg, 7 mmol, 2.5 equiv.) se calentaron en acetonitrilo seco (20 ml) a 50 °C durante 22 h en atmósfera de argón.

5 Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el carbonato de potasio sin reaccionar y se lavó a fondo con acetato de etilo (100 ml). Después de la evaporación del solvente orgánico, se obtuvo 1-(bencensulfonil)-6-benciloxi-pirrolo[2,3-b]piridina **XI-4** como
10 un sólido blanco (600 mg).

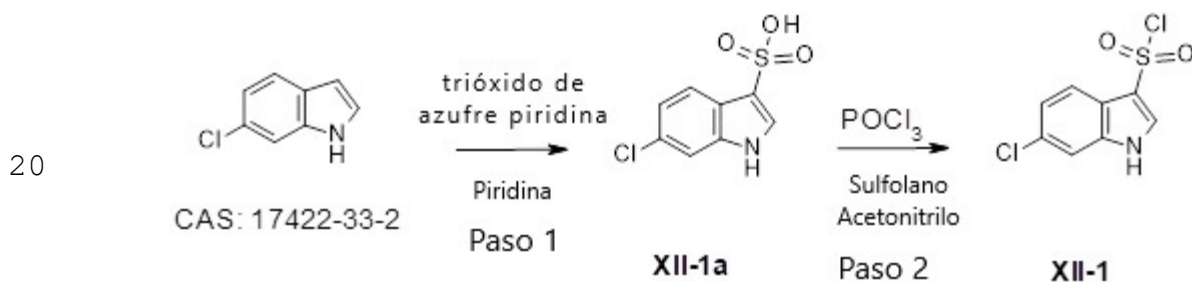
Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 59%.

Método neutral de LCMS 3 (ES⁺): 365 (M+H)⁺ crudo.

15 C. Síntesis de intermediarios de Fórmula XII.

C.1. Síntesis de cloruro de 6-cloro-1H-indol-3-sulfonilo **XII-1**



Paso 1: Síntesis del ácido 6-cloro-1H-indol-3-sulfónico **XII-1a**:

25 A una solución de 6-cloroindol (1.00 g, 6.62 mmol)

en piridina (10 ml) se agregó complejo de trióxido de azufre piridina (1.57 g, 9.93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla
5 de reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con Et₂O (250 ml). La capa acuosa se separó y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se evaporó junto con tolueno para proporcionar ácido 6-cloro-1H-indol-3-sulfónico **XII-1a** (2.30 g en bruto) como un semisólido café.

10 Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

 Procedimiento básico de LCMS 2 (ES⁻): 230 (M-H)⁻, 98% de pureza.

 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.98-7.04 (m, 1H), 7.12-
15 7.26 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.69-7.75 (m, 1H), 11.13 (brs, 1H).
).

 Paso 2: Síntesis del cloruro de 6-cloro-1H-indol-3-sulfonilo **XII-1**:

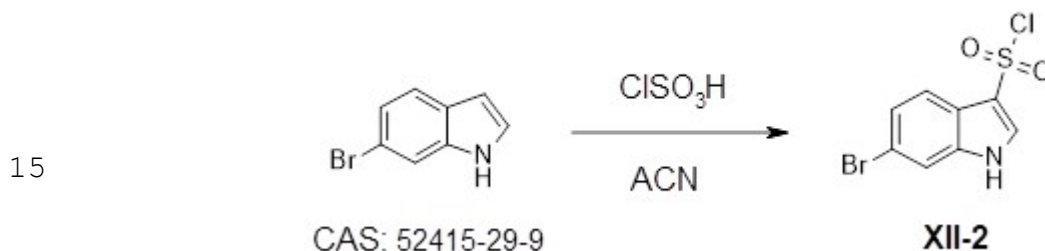
 A una solución de ácido 6-cloro-1H-indol-3-sulfónico **XII-1a** (2.00 g, 6.45 mmol) en sulfolano (5 ml) y
20 CH₃CN (5 ml) se añadió POCl₃ (1.30 ml, 14.2 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O
25 enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50

ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30% en hexano) para proporcionar cloruro de 6-cloro-1H-indol-3-sulfonilo **XII-1** (1.00 g) en forma de un sólido rosa claro.

Rendimiento: 62%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (dd, J = 8.56, 1.22 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 12.38 (brs, 1H).

C.2. Síntesis del cloruro de 6-bromo-1H-indol-3-sulfonilo **XII-2**:



A una solución de 6-bromo-1H-indol (5 g, 25.5 mmol) en CH₃CN (60 ml) se añadió ClSO₃H (1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se vertió en H₂O enfriada con hielo (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se precipitó un sólido, se filtró y se secó a vacío para proporcionar cloruro de 6-bromo-1H-indol-3-sulfonilo **XII-2** (5 g) como un sólido café.

20

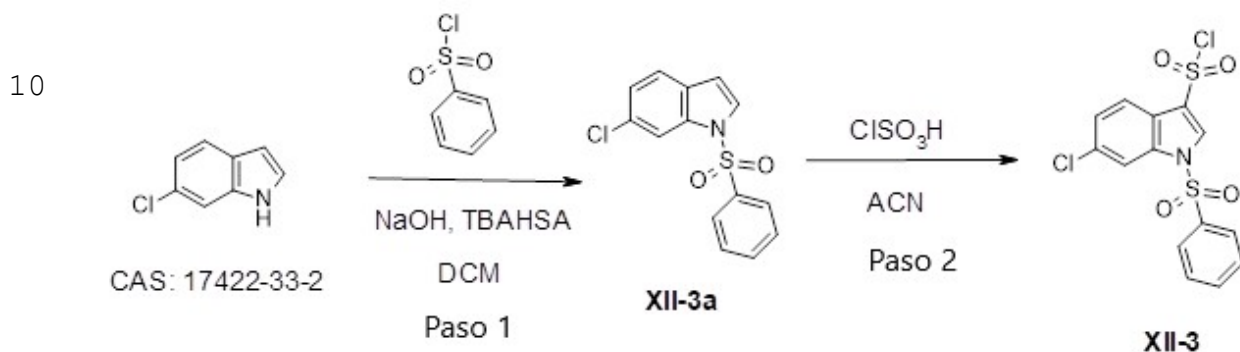
25

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 66%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38-7.48 (m, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.97 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H) 8.44 (d, $J = 3.45$ Hz, 1H) 12.55 (brs, 1H).

C.3. Síntesis de cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-indol-3-sulfonilo XII-3



15 Paso 1: Síntesis de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-indol **XII-3a**

Una suspensión de hidróxido de sodio finamente en polvo (24.5 g, 613 mmol) en diclorometano (300 ml) se agitó en un baño de hielo y se añadió 6-cloroindol (30 g, 197 mmol) en una porción, seguido de hidróxido de tetrabutilamonio (1.75 g, 5.15 mmol). Luego se añadió gota a gota cloruro de bencensulfonilo (2.2 ml, 218 mmol) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Luego se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente. Cuando LC/MS mostró que se había

20

25

completado la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y esta última se lavó con DCM, el filtrado combinado y los lavados se evaporaron a sequedad. El producto se trituro en éter, se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de éter, luego con hexano y se secó, el filtrado se concentró para dar una segunda cosecha con un total de 50.54 g de 1-(bencensulfonil))-6-cloro-indol **XII-3a** Sólido café claro.

Rendimiento: 88%.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 3.7, 0.9$ Hz, 1H).

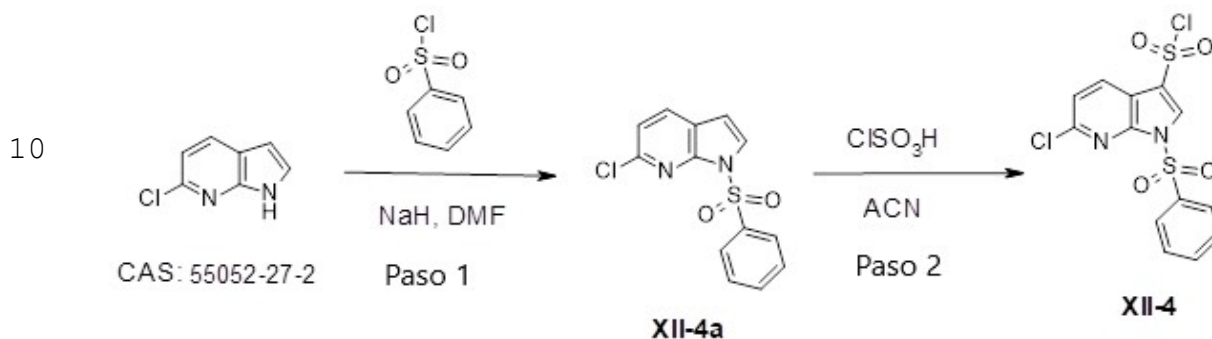
Paso 2: Síntesis del cloruro de 1-
15 (bencensulfonil))-6-cloro-indol-3-sulfonilo **XII-3**

Una solución de 1-(bencensulfonil))-6-cloro-indol **XII-3a** (50 g, 171.4 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se agitó en un baño de hielo y se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (100.8 g, 856.8 mmol) 20 min y la mezcla de
20 reacción se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. Luego se vertió lentamente con agitación en agua con hielo (2.2 l) durante 20 min, se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó por succión para dar 63.77 g de cloruro de 1-(bencensulfonil))-6-cloro-indol-3-sulfonilo **XII-3** como sólido
25 café claro.

Rendimiento: 95%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79–7.70 (m, 1H), 7.68–7.59 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H).

C.4. Síntesis de cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonilo XII-4



Paso 1: Síntesis de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridina **XII-4a**

A una solución de 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1.37 g, 8.97 mmol) en DMF (100 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en parafina, 1 g, 41 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos y se dejó calentar de 0°C a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió gota a gota cloruro de ácido bencensulfónico (1.5 ml, 11.8 mmol). La suspensión se agitó 3 h a temperatura ambiente y se hidrolizó con agua con hielo. El sólido resultante se retiró por filtración a presión reducida, se lavó a fondo con agua (75 ml) y finalmente con éter de petróleo (15 ml). El material

resultante se secó a 60 °C y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: diclorometano puro) produciendo 856 mg de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridina **XII-4a** como un sólido pardo.

5 Rendimiento: 32%.

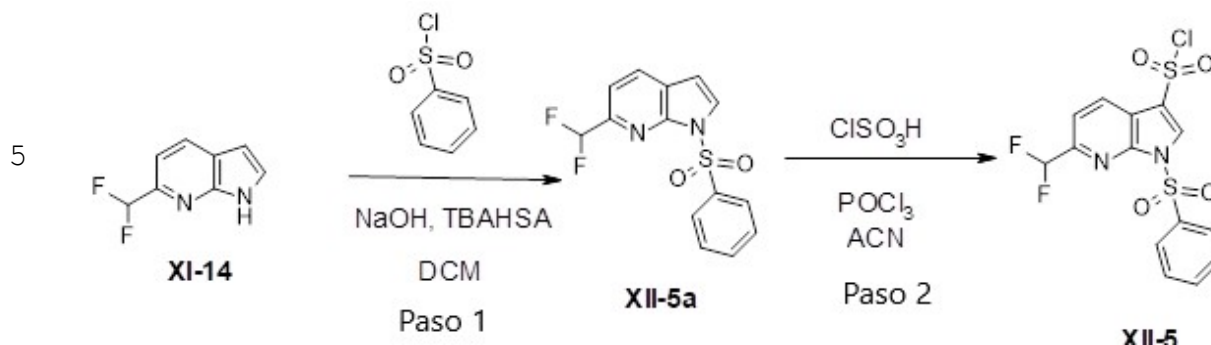
Paso 2: Síntesis de cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonilo **XII-4**

La 1-(bencensulfonil)-6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridina **XII-4a** obtenida (150 mg, 0.51 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se trató gota a gota con ácido clorosulfónico (2 ml, 2.91 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se hidrolizó con agua con hielo (50 ml) y se neutralizó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio. El producto
10 crudo se extrajo con diclorometano (3 veces, 50 ml cada uno). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: diclorometano puro) produciendo 163 mg de cloruro de 1-
15 (bencensulfonil)-6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonilo **XII-4** como un sólido amarillento.

Rendimiento: 81%.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 8.48 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H).
25

C.5. Síntesis de cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-(difluorometil) pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonilo XII-5



Paso 1: Síntesis de 1-(bencensulfonil)-6-(difluorometil) pirrolo[2,3-b]piridina **XII-5a**

Una suspensión de hidróxido de sodio (76 mg, 1.88 mmol) en diclorometano (1 ml) se agitó en un baño de hielo y se añadió 6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **XI-14** (125 mg, 0.74 mmol) seguido de sulfato ácido de tetrabutilamonio (7.5 g, 0.022 mmol). Luego se añadió gota a gota cloruro de bencensulfonilo (105 μl , 0.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y esta última se lavó con DCM, el filtrado combinado y los lavados se evaporaron hasta la sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía (SiO_2 , elución con diclorometano) para proporcionar 1-(bencensulfonil)-6-(difluorometil)pirrolo[2,3-b]piridina **XII-5a** (200 mg) como un sólido café claro.

Rendimiento: 70%.

Método básico de LCMS 1 (ES⁺): 309 (M+H)⁺, 100% de pureza.

Paso 2: Síntesis del cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-(difluorometil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonilo **XII-5**

5 Una solución de 1-(bencensulfonil)-6-(difluorometil) pirrolo[2,3-b]piridina **XII-5a** (76 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó en un baño de hielo y se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (54 µL, 0.78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 días a 50°C.

10 Luego, se agregó oxicloruro de fósforo (100 µL, 1.06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar, se vertió lentamente en agua con hielo y se extrajo con cloroformo (3x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad

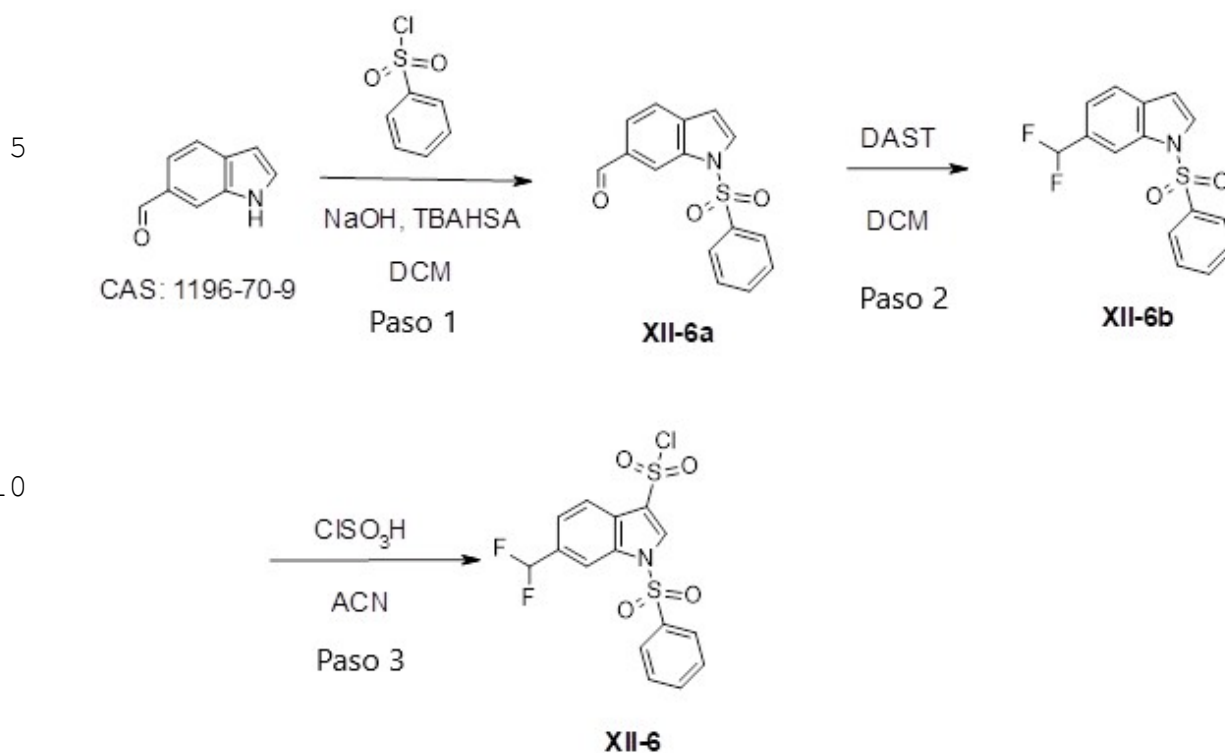
15 para dar cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-indol-3-sulfonilo **XII-5** (100 mg) como un sólido.

El producto crudo se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 95%.

20 Procedimiento básico de LCMS 1 (ES⁻): 387 (M-H)⁻ (correspondiente masa de ácido sulfónico), 88% de pureza.

C.6. Síntesis de cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-(difluorometil) indol-3-sulfonilo XII-6



15 Paso 1: Síntesis de 1-(bencensulfonil) indol-6-carbaldehído **XII-6a**

A una suspensión agitada de hidróxido de sodio finamente pulverizado (8.26 g, 206.7 mmol) en diclorometano (130 mL) enfriado previamente en la parte superior de un baño

20 de hielo, se agregó 1H-indol-6-carbaldehído (10.0 g, 68.89 mmol) como una sola porción seguido de hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (1.754 g, 5.17 mmol). La agitación continuó durante 10 minutos más y luego se añadió gota a gota una

25 solución de cloruro de bencensulfonilo (9.67 ml, 75.78 mmol, 1.1 eq.) En diclorometano (20 ml) durante 20 minutos y la

mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Kieselguhr, enjuagando la
5 torta del filtro con diclorometano (2 x 100 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituroó luego en éter dietílico (100 ml) y el sólido se recogió por filtración, enjuagando la torta del filtro con éter dietílico (2 x 50 ml). El sólido se secó luego a vacío para
10 proporcionar 17.5 g del compuesto del título (contaminado con hidrógeno sulfato de tetrabutylamonio, ~ 8% p/p). El sólido se disolvió en acetato de etilo (350 ml) y la solución se lavó con agua (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el
15 solvente se concentró al vacío para proporcionar 1-(bencensulfonil)indol-6-carbaldehído **XII-6a** (15.29 g) como un sólido beige oscuro.

Rendimiento: 70%.

Procedimiento 4 de LCMS ácido (ES⁺): 286 (M+H)⁺,
20 pureza del 84%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (dd, J = 3.6, 0.7 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.98-7.88 (m, 2H), 8.54-8.45 (m, 1H), 10.09 (s, 1H).

25 Paso 2: Síntesis de 1-(bencensulfonil)-6-

(difluorometil)indol **XII-6b**

A una solución agitada de 1-(bencensulfonil) indol-6-carbaldehído **XII-6a** (3.58 g, 12.55 mmol) en diclorometano (55 ml) se le añadió fluoruro de dietilaminosulfuro (7.5 ml, 56.77 mmol). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se inactivó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado (100 ml) y luego se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de vaporización instantánea (340 g de columna KP-SIL) usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5% a 30%) para proporcionar 1-(bencensulfonil)-6-(difluorometil)indol **XII-6b** (2.91 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 75%.

Procedimiento 4 de LCMS ácido (ES⁺): 308 (M+H)⁺, 100% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.70 (dd, J = 3.7, 0.7 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 8.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

Paso 3: Síntesis del cloruro de 1-(bencensulfonil)-

6-(difluorometil) indol-3-sulfonilo **XII-6**

A una solución agitada de 1-(bencensulfonil)-6-(difluorometil)indol **XII-6b** (5.7 g, 18.55 mmol) en acetonitrilo (57 ml) previamente enfriada en un lote de 5 hielo, se le agregó gota a gota ácido clorosulfónico (10.8 g, 92.74 mmol) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente con agitación en agua con hielo (220 ml) durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió 10 por filtración, enjuagando la torta del filtro con agua helada (3 x 25 ml). La torta del filtro se secó luego bajo un flujo de nitrógeno durante 1 hora, se enjuagó con ciclohexano (25 ml) y se secó bajo un flujo de nitrógeno durante 2 horas más para proporcionar cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-(difluorometil)indol-3-sulfonilo **XII-6** (7.51 g) como un 15 sólido blanquecino.

Rendimiento: 99%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.20 (t, $J = 55.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75-7.57 (m, 3H), 7.76 (s, 20 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.11-8.01 (m, 2H), 8.14 (s, 1H).

C.7. Síntesis del cloruro de 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonilo XII-7:



Una mezcla de 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.50 g, 3.28 mmol) en ClSO_3H (10 ml) se calentó a 90°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante

10 TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con hielo H_2O (30 ml), se filtró, se lavó con H_2O (30 ml) y se secó al vacío para proporcionar 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonilo de Cloruro **XII-7** (0.45 g) como un sólido blanquecino.

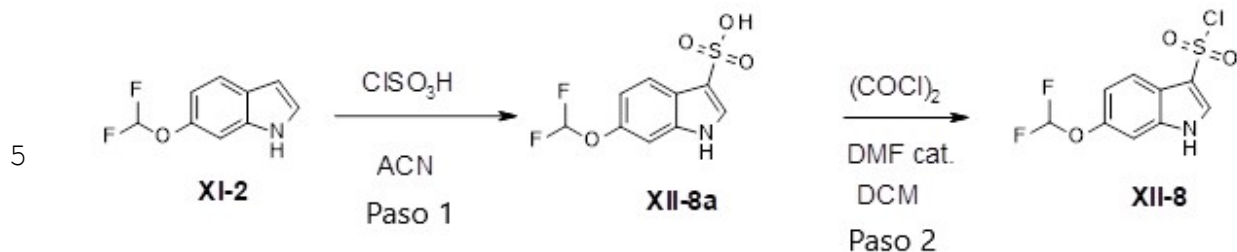
15 Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 55%.

Procedimiento básico de LCMS 2 (ES^-): 230 (M-H)⁻ (correspondiente ácido sulfónico), 98% de pureza.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 (d, $J = 7.98$ Hz, 1H) 7.50 (d, $J = 2.99$ Hz, 1H) 8.08 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H) 11.88 (brs, 1H).

C.8. Síntesis del cloruro de 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonilo XII-8:



Paso 1: Síntesis del ácido 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-sulfónico **XII-8a**:

A una solución de 6-(difluorometoxi)-1H-indol **XI-2** (0.30 g, 1.30 mmol) en CH₃CN (15 ml) se añadió ClSO₃H (0.13 ml, 1.95 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en H₂O fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml) y se concentró al vacío para proporcionar ácido 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-sulfónico **XII-8a** (0.33 g en bruto) como un semisólido café.

Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 262 (M-H)⁻, 75% de pureza.

Paso 2: Síntesis del cloruro de 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonilo **XII-8**:

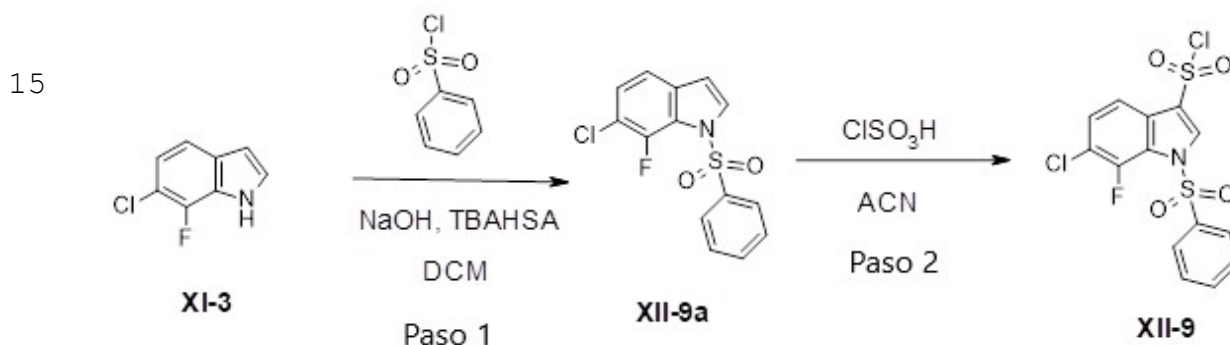
A una solución de ácido 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-sulfónico **XII-8a** (0.15 g, 0.43 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0.15 ml, 1.70 mmol) a 0 °C

seguido de por adición de DMF (0.007 ml, 0.09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar cloruro de 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonilo **XII-8** (0.13 g en bruto) como un semisólido café.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Procedimiento básico de LCMS 2 (ES⁻): 262 (M-H)⁻ (correspondiente ácido sulfónico), 80% de pureza.

C.9. Síntesis de cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-7-fluoro-indol-3-sulfonilo **XII-9**



20 Paso 1: Síntesis de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-7-fluoro-indol **XII-9a**

A una suspensión agitada de hidróxido de sodio finamente pulverizado (3.54 g, 0.088 mol) en diclorometano (60 ml) previamente enfriado en la parte superior de un baño de hielo, se agregó 6-cloro-7-fluoro-1H-indol **XI-3** (5 g,

25

0.029 mol) como una sola porción seguida de hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (0.501 g, 0.001 mol). La agitación se continuó durante 10 minutos más, luego se añadió gota a gota una solución de cloruro de bencensulfonilo (4.2 ml, 0.033 mol) en diclorometano (15 ml) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Kieselguhr, enjuagando la torta del filtro con diclorometano (2 x 50 ml). El filtrado se lavó con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se concentró al vacío para proporcionar 1-(bencensulfonil)-6-cloro-7-fluoro-indol **XII-9a** (8.57 g) como un sólido beige oscuro.

Rendimiento: 90%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.95 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (tt, J = 6.9, 1.9 Hz, 2H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.99 (d, J = 3.7 Hz, 1H).

Paso 2: Síntesis del cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-7-fluoro-indol-3-sulfonilo **XII-9**

A una solución agitada de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-7-fluoro-indol **XII-9a** (8.50 g, 0.027 mol) en acetonitrilo (85 ml) previamente enfriada sobre un lote de hielo, se le agregó gota a gota ácido clorosulfónico (9.12

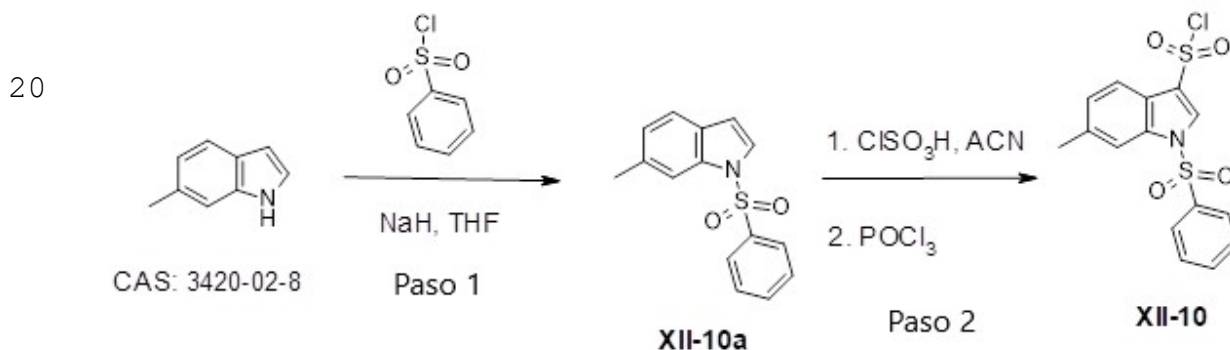
ml, 0.137 mol) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente con agitación en agua con hielo (340 ml) durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, enjuagando la torta del filtro con agua helada (3 x 50 ml) y ciclohexano (50 ml). La torta del filtro se secó luego bajo un flujo de nitrógeno durante 2 horas y luego en un horno de vacío a 40 °C durante 16 horas para proporcionar cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-7-fluoro-indol-3-sulfonilo **XII-9** (7.82 g) como un sólido rosa claro.

Rendimiento: 66%.

Método de LCMS ácido 4 (ES⁺): 388 (M+H)⁺, pureza del 95%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H).

C.10. Síntesis de cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-metil-indol-3-sulfonilo **XII-10**



Paso 1: Síntesis de 1-(bencensulfonil)-6-metil-indol **XII-10a**

A una solución de 6-metil-1H-indol (1 g, 7.39 mmol) en THF (20 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en parafina, 5 0.35 g, 8.9 mmol) a 0 °C. La solución se agitó durante 30 minutos y se dejó calentar de 0°C a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió gota a gota cloruro de ácido bencensulfónico (1.1 ml, 8.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se hidrolizó 10 con agua. Luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 25-40% AcOEt en heptano) produciendo 1.97 g de 1-(bencensulfonil)-6-metil-indol **XII-10a** como un 15 aceite incoloro.

Rendimiento: 70%.

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 270 (M-H)⁻, 71% de pureza.

Paso 2: Síntesis del cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-metil-indol-3-sulfonilo **XII-10**

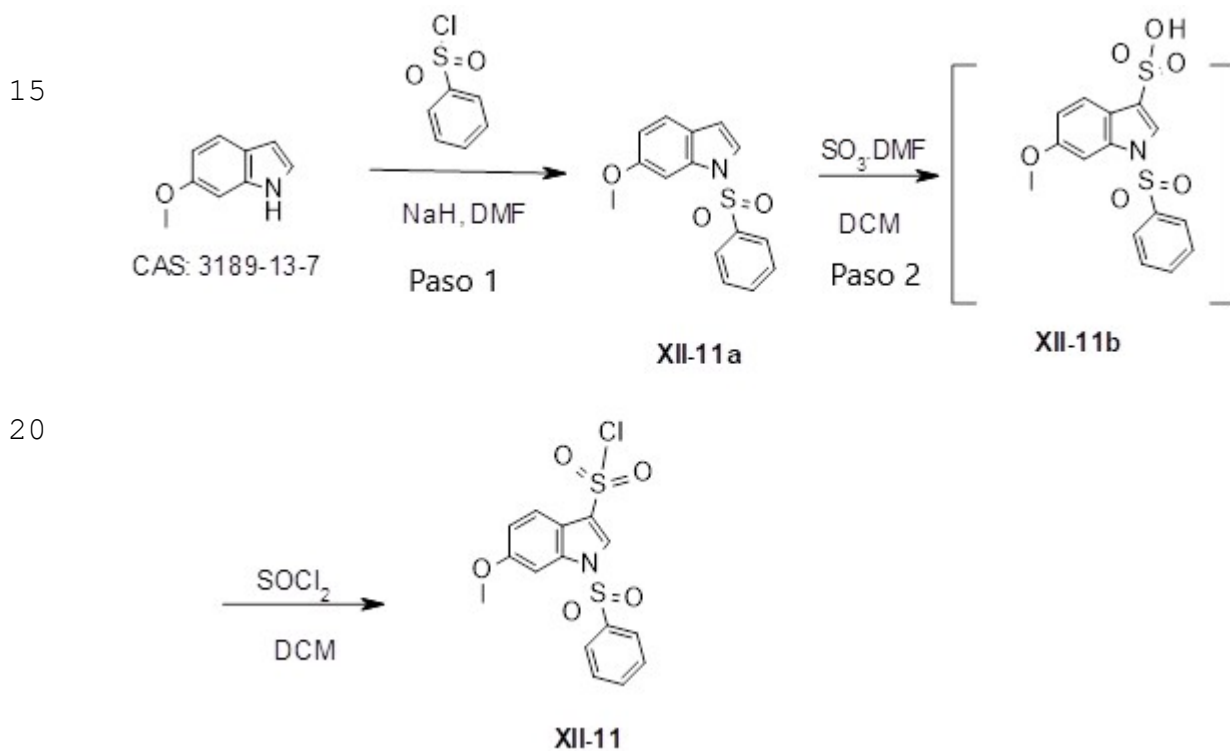
El 1-(bencensulfonil)-6-metil-indol **XII-10a** obtenido (0.9 g, 3.15 mmol) se diluyó en acetonitrilo (9 ml) y se trató con ácido clorosulfónico (0.32 ml, 4.72 mmol) gota a gota. Después de 2 h, se añadió oxiclорuro de fósforo (0.65 25 ml, 6.93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C

durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente y diluir con cloroformo, la capa orgánica se separó y se lavó con agua y luego con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 1.4 g de cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-metil-indol-3-sulfonilo **XII-10** en forma de un sólido pardusco.

Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Método básico de LCMS 1 (ES^-): 419 (M-H^-), después de extinguir la alícuota con morfolina antes del análisis.

C.11. Síntesis de cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-metoxi-indol-3-sulfonilo XII-11



Paso 1: Síntesis de 1-(bencensulfonil)-6-metoxi-indol **XII-11a**

A una solución de 6-metoxiindol (2.5 g, 17 mmol) en DMF (50 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en parafina, 1.7 g, 71 mmol) a 0 °C. La suspensión se agitó durante 30 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se trató gota a gota con cloruro de bencensulfonilo (2.8 ml, 3.70 g, 22 mmol) con agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2.5 h, se añadió agua helada a la mezcla de reacción con agitación vigorosa. El precipitado resultante se retiró por filtración a presión reducida, se lavó a fondo con agua (100 ml) y posteriormente con éter de petróleo (10 ml). Después de secar a 60°C, se obtuvo 1-(bencensulfonil)-6-metoxi-indol **XII-11a** en forma de un sólido incoloro (3.2 g).

Rendimiento: 65%.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 7.87-7.81 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.6/2.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 3.7/0.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis del cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-metoxi-indol-3-sulfonilo **XII-11**

Una solución de 1-(bencensulfonil)-6-metoxiindol **XII-11a** (500 mg, 1.74 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con complejo SO₃·DMF (1.2 g, 7.8 mmol) y se agitó a

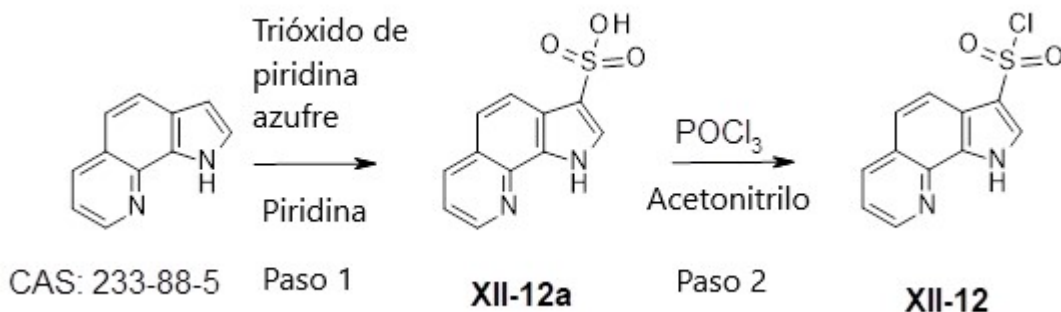
temperatura ambiente durante 2 h (control TLC). El ácido indolsulfónico intermediario esperado no se aisló. Posteriormente, se añadió cloruro de tionilo (1 ml, 14 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La
 5 mezcla se hidrolizó con una solución saturada de NaHCO_3 (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 veces, 50 ml cada una). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice
 10 60, eluyente, diclorometano/éter de petróleo = 1: 1), lo que dio lugar a cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-metoxi-indol-3-sulfonilo **XII-11** como un sólido incoloro (504 mg).

Rendimiento: 75%.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): 8.23 (s, 1H), 8.00-7.93
 15 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

C.12. Síntesis de cloruro de 1H-pirrolo[3,2-h]quinolina-3-sulfonilo **XII-12**

20



25

Paso 1: Síntesis del ácido 1H-pirrolo [3,2-h]quinolina-3-sulfónico **XII-12a**

A una solución de 1H-pirrolo[3,2-H]quinolina (400 mg, 2,3 mmol) en piridina (6 ml) a 0 °C, se añadió complejo
5 de trióxido de piridina-azufre (1.2 g, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 120°C con agitación durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta la sequedad. El sólido beige se disolvió en agua y la fase acuosa se lavó con cloroformo (3x). Se formó un precipitado
10 en reposo en la fracción acuosa y se filtró, se enjuagó con agua y se secó al vacío a 35°C para proporcionar 470 mg de ácido 1H-pirrolo[3,2-H]quinolina-3-sulfónico **XII-12a** como un sólido beige.

Rendimiento: 79%.

15 Método básico de LCMS 1 (ES⁺): 249 (M+H)⁺, 100% de pureza.

Paso 2: Síntesis del cloruro de 1H-pirrolo[3,2-h]quinolina-3-sulfonilo **XII-12**

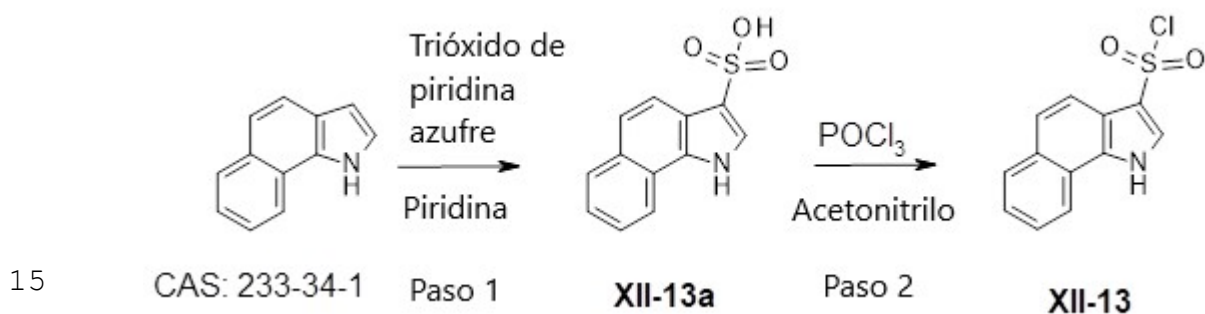
A una solución de ácido 1H-pirrolo[3,2-h]quinolina-
20 3-sulfónico **XII-12a** (855 mg, 3.44 mmol) en acetonitrilo (8.5 ml), bajo argón, enfriado a 0 °C, se le añadió oxicloruro de fósforo gota a gota (1.06 g, 6.88 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C con agitación durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió
25 cuidadosamente agua con hielo bajo agitación vigorosa. Se

precipitó un sólido y se filtró, se enjuagó con agua y se secó al vacío a 35°C, proporcionando 284 mg de cloruro de 1H-pirrolo[3,2-h]quinolina-3-sulfonilo XII-12 en forma de un sólido de color beige.

5 Rendimiento: 27%.

Método básico de LCMS 1 (ES⁺): 275 (M+H)⁺, después de inactivar la parte alícuota con etilamina antes del análisis.

10 **C.13. Síntesis de cloruro de 1H-benzo[g]indol-3-sulfonilo XII-13**



Paso 1: Síntesis del ácido 1H-benzo[g]indol-3-sulfónico **XII-13a**

A una solución de 1H-benzo[g]indol (1 g, 5.8 mmol) en piridina (16 ml) a 0 °C, se le añadió un complejo de trióxido de piridina-azufre (1.38 g, 8.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 125°C con agitación durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El aceite marrón se diluyó en agua. Al reposar, se formó un precipitado y se
25 filtró, se enjuagó con agua y se secó a vacío a 35°C para

proporcionar 1.4 g de ácido 1H-benzo[g]indol-3-sulfónico **XII-13a** en forma de un sólido de color beige.

Rendimiento: 98%.

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 246 (M-H)⁻

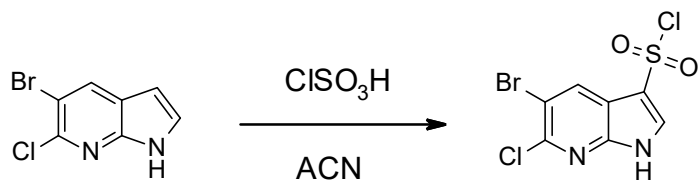
5 Paso 2: Síntesis de cloruro de 1H-benzo [g] indol-3-sulfonilo **XII-13**

A una solución de ácido 1H-benzo[g]indol-3-sulfónico **XII-13a** (100 mg, 0.4 mmol) en acetonitrilo (1 ml), bajo argón, enfriado a 0 °C, se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (76 µL, 0.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente agua con hielo bajo agitación vigorosa. Se precipitó un sólido y se filtró, se enjuagó con agua y se secó a vacío a 35°C, proporcionando
10 de fósforo (76 µL, 0.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente agua con hielo bajo agitación vigorosa. Se precipitó un sólido y se filtró, se enjuagó con agua y se secó a vacío a 35°C, proporcionando
15 65 mg de cloruro de 1H-benzo[g]indol-3-sulfonilo **XII-13** en forma de un sólido marrón.

Rendimiento: 60%.

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 246 (M-H)⁻ (ácido sulfónico correspondiente)

20 **C.14. Síntesis del cloruro de 5-bromo-6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-sulfonilo XII-14:**



CAS: 1190321-59-5

XII-14

25

A una solución de 5-bromo-6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.50 g, 2.16 mmol) en CH₃CN (10 ml) se añadió ClSO₃H (5 ml) a 0 °C y la mezcla reacción se calentó a 80°C durante 12 h. El progreso de la reacción se controló mediante

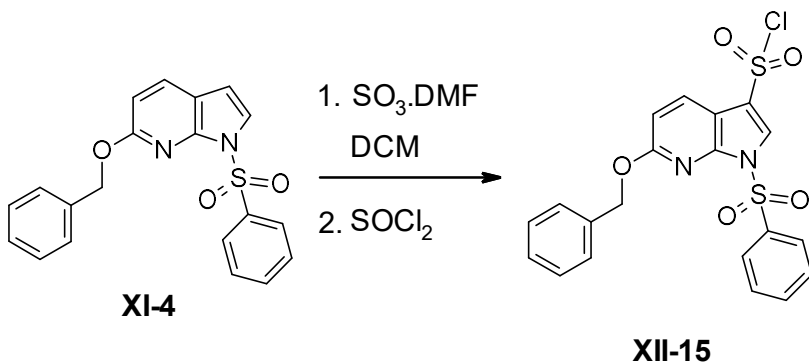
5 TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en H₂O helada (150 ml), el precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar cloruro de 5-bromo-6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-sulfonilo (0.605 g de crudo) como un sólido café.

10 Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 309 (M-H)⁻ (ácido sulfónico correspondiente), 97% de pureza.

C.15. Síntesis del cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-benciloxi-pirrolo[2,3-b]piridina-3-sulfonilo XII-15:

15



20 Una solución de 1-(bencensulfonil)-6-benciloxi-pirrolo[2,3-b]piridina **XI-4** (570 mg, 2 mmol) en diclorometano se trató con complejo de trióxido de azufre/DMF (1224 mg, 8

25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5

h (el control de TLC no mostró más material de partida, sino una conversión completa al ácido sulfónico esperado, eluyente:diclorometano puro). Posteriormente, se añadió cloruro de tionilo (1.4 ml, 20 mmol) y la suspensión formada
 5 se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La solución transparente resultante se controló por TLC (se observó un punto para el producto esperado, eluyente:éter de petróleo:acetato de etilo 80:20). La mezcla se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (75 ml) y se extrajo
 10 con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 920 mg de cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-benciloxi-pirrolo[2,3-b]piridina-3-sulfonilo **XII-15**.

15 Este compuesto se usó como tal para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 64%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 5.42 (s, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 3H)
 20 , 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 2H).

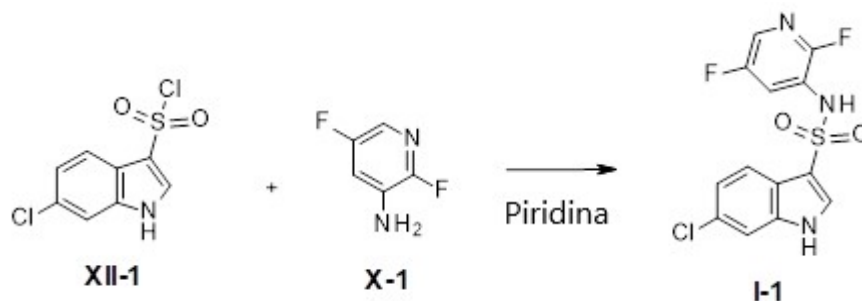
COMPUESTOS DE EJEMPLO

D. Síntesis de compuestos de la Fórmula general I

Todos los compuestos de la presente invención
 25 descritos específicamente en este documento se designan como

"I-x", en donde cualquier "x" se refiere a un número que identifica los compuestos individuales. Por consiguiente, los compuestos del Ejemplo se designan **I-1**, **I-2**, **I-3**, etc. Esto es independiente de si cualquier compuesto también podría describirse mediante alguna Fórmula subgenérica en este documento, por ejemplo. por Fórmula II, III o IV, y similares.

D.1. Método A. Síntesis de 6-cloro-N-(2,5-difluoropiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida I-1



15 A una solución de **XII-1** (0.50 g, 1.97 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió **X-1** (0.18 g, 1.25 mmol) y DMAP (0.012 g, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se

20 concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (100 ml), HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al

25 40% en hexano) para proporcionar 6-cloro-N-(2,5-

difluoropiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-1** (0.05 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 7%.

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 342 (M-H)⁻, pureza del 97%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (dd, J = 8.31, 1.47 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.71-7.81 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 10.73 (brs, 1H), 12.22 (brs, 1H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 4 pueden sintetizarse de acuerdo con un método análogo al Método A.

Tabla 4

NO.	Cloruros de sulfonilo XII	Aminas X	Condiciones, Tiempo	Condiciones de purificación	Rendi- miento (%)
I-2	XII-1	X-2	80 °C, 16h	EtOAc al 30%/Hexano	24
I-3	XII-1	X-3	90 °C, 16h	Método LCMS de prep básica 1	34
I-4	XII-1	X-4	90 °C, 16h	EtOAc al 30%/Hexano	38
I-5	XII-1	X-5	90 °C, 16h	EtOAc al 30%/Hexano	15
I-6	XII-1	X-6	90 °C, 16h	Método LCMS de prep básica 1	18
I-7	XII-1	X-7	90 °C, 16h	EtOAc al 40-55%/Hexano	10
I-8	XII-1	34392-85-3	80 °C, 16h	1/2 EtOAc/Petroleum Ether	8
I-9	XII-1	X-8	80 °C, 16h	EtOAc al 40-55%/Hexano	15
I-10	XII-1	X-9	DMAP cat., 80 °C, 16h	40% EtOAc/Hexano	12
I-11	XII-1	X-10	DMAP cat., 90 °C, 24h	Método LCMS de prep básica 1	4
I-12	XII-1	X-11	DMAP cat., 100 °C, 30h	EtOAc al 40%/Hexano	13
I-13	XII-1	X-12	80 °C, 16h	EtOAc al 40%-55%/Hexano	35

5

10

15

20

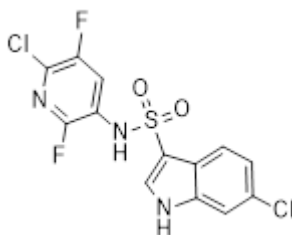
25

NO.	Cloruros de sulfonilo XII	Aminas X	Condiciones, Tiempo	Condiciones de purificación	Rendi- miento (%)
I-14	XII-1	X-15	DMAP cat., 90 °C, 16h	EtOAc al 20%/Hexano	24
I-33	XII-4	X-5	rt, durante la noche	DCM/MeOH 98/2	38
I-34	XII-4	X-6	rt, durante la noche	DCM/MeOH 98/2	56
I-35	XII-4	914222-86-9	rt, durante la noche	Método LCMS de prep básica 1	25
I-36	XII-4	X-11	rt, 1h	EtOAc/Heptano 50/50 a 80/20	57
I-37	XII-4	X-14	rt, 2h	DCM/isopropanol 98/2	86
I-38	XII-1	X-16	DMAP cat., 100 °C, 16h	EtOAc al 30%/Hexano	10
I-39	XII-1	X-17			11
I-40	XII-1	X-18	DMAP cat., 90 °C, 20h	EtOAc al 25%/Hexano	23
I-41	XII-1	X-19	DMAP cat., 100 °C, 18h	EtOAc al 30%/Hexano	25
I-42	XII-1	X-20	DMAP cat., 80 °C, 16h	EtOAc al 70%/Hexano	46
I-43	XII-1	X-21	DMAP cat., 100 °C, 18h	EtOAc al 30%/Hexano	37
I-44	XII-7	X-13	rt, 16h	Método LCMS de prep básica 1	26
I-45	XII-7	X-16	rt, 2h	Método LCMS de prep básica 1	49
I-46	XII-7	X-20	rt, 16h	Método LCMS de prep básica 1	47
I-47	XII-7	X-19	rt, 16h	Método LCMS de prep básica 1	14
I-48	XII-7	X-21	rt, 16h	Método LCMS de prep básica 1	27
I-49	XII-7	X-22	rt, 16h	Método LCMS de prep básica 1	2
I-50	XII-1	X-23	DMAP cat., 90 °C, 16h	EtOAc al 20%/Hexano	27

NO.	Cloruros de sulfonilo XII	Aminas X	Condiciones, Tiempo	Condiciones de purificación	Rendi- miento (%)
I-51	XII-8	X-20	DMAP cat., 90 °C, 16h	EtOAc al 30%/Hexano	24
I-68	XII-12	X-8	DMAP cat., 70°C, 16h	EtOAc/Heptano 90/10	35
I-69	XII-12	X-20	DMAP cat., 70°C, 16h	EtOAc/Heptano 40/60 a 100/0	12
I-70	XII-13	28020-37-3	80°C, 5h	60/40 EtOAc/éter de peróleo	30
I-71	XII-14	X-20	DMAP cat., 90°C, 2h	20-30% EtOAc/Hexano	19

6-cloro-N-(6-cloro-2,5-difluoropiridin-3-il)-1H-

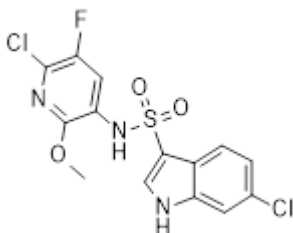
indol-3-sulfonamida **I-2**



Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 378 (M+H)⁺, 98% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.75-7.84 (m, 1H), 7.94 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 10.86 (brs, 1H), 12.22 (brs, 1H).

6-cloro-N-(6-cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-3**

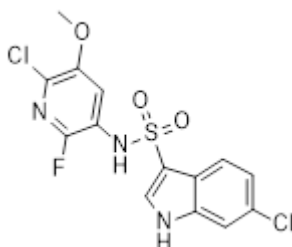


Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 388 (M-H)⁻, 99% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.53 (s, 3H), 7.23 (dd, J = 8.56, 1.71 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 10.14 (brs, 1H), 12.12 (brs, 1H).

6-cloro-N-(6-cloro-2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-4**

10

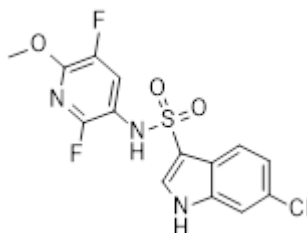


Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 388 (M-H)⁻, 94% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.82 (s, 3H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 12.17 (brs, 1H).

6-cloro-N-(2,5-difluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-5**

20



Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 372 (M-H)⁻, 99% de pureza.

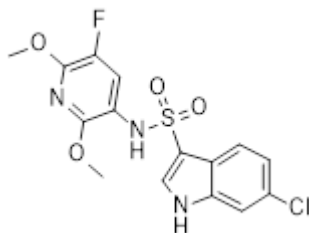
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (s, 3H), 7.19 (d, J

25

= 8.80 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.09 (brs, 1H).

6-cloro-N-(5-fluoro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-6**

5

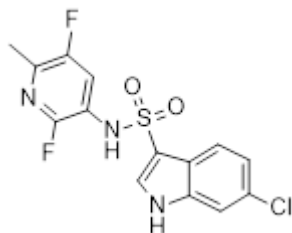


Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 384 (M-H)⁻, 99% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.19 (dd, J = 8.56, 1.71 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.27 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.78 (s, 1 H), 9.44 (s, 1H), 11.95 (brs, 1H).

6-cloro-N-(2,5-difluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-7**

20



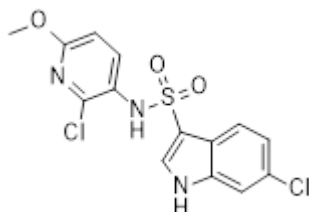
Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 356 (M-H)⁻, 99% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.24 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 7.24 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05

(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 10.50 (s, 1H), 12.15 (brs, 1H).

6-cloro-N-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-8**

5



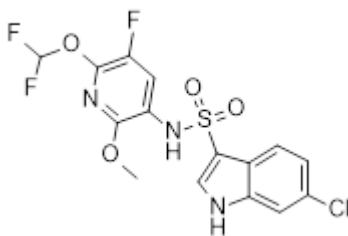
Método neutro de LCMS 3 (ES^+): 372 ($M+H$)⁺, 95% de pureza.

10

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.75 (s, 3H), 6.77 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 1.89, 8.51$ Hz, 1H), 7.48–7.56 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.89$ Hz, 1H), 10.90 (s, 1H), 12.10 (brs, 1H).

15

6-cloro-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-9**



20

Método básico de LCMS 2 (ES^-): 420 ($M-H$)⁻, 96% de pureza.

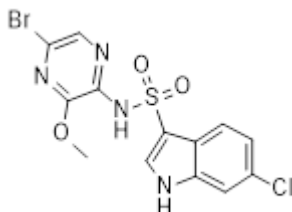
25

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.39 (s, 3H), 7.22 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 72.8$ Hz, 1H), 7.70–7.77 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.85 (brs, 1H), 12.06 (brs, 1H).

N-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-6-cloro-1H-indol-3-sulfonamida **I-10**

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 417 (M+H)⁺, 98% de pureza.

5

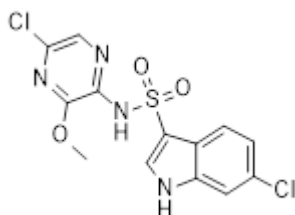


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.84 (s, 3H), 7.21 (dd, J = 8.37, 1.97 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.48 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.37 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.93 (brs, 1H), 12.14 (brs, 1H).

10

6-cloro-N-(5-cloro-3-metoxipirazin-2-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-11**

15



Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 373 (M+H)⁺, pureza del 99%.

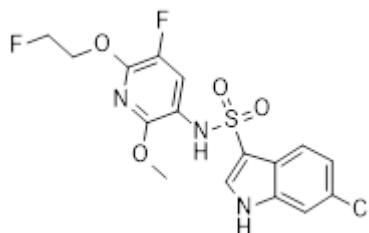
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 3H), 7.24 (dd, J = 8.56, 1.71 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.94 Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 12.15 (brs, 1H).

25

6-cloro-N-[5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-12**

5

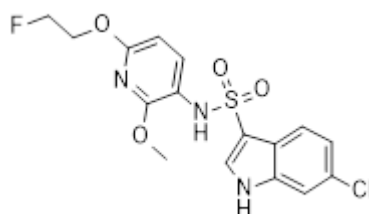


Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 416 (M-H)⁻, 99% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 4.42-4.46 (m, 1H), 4.50-4.55 (m, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 4.75-4.78 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.80, 1.96 Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.97 (brs, 1H).

6-cloro-N-[6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-13**

15



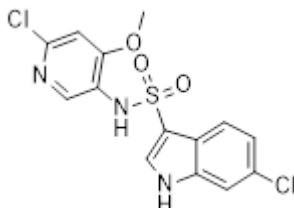
Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 400 (M+H)⁺, pureza del 97%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 1H), 6.34 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.56, 1.71 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.65 (d, J =

25

8.31 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 11.92 (brs, 1H).

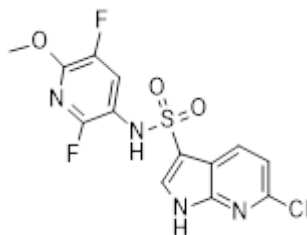
6-cloro-N-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-14**



Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 372 (M+H)⁺, 98% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (s, 1 H), 7.21 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 9.68 (br s, 1 H), 12.04 (br s, 1 H) (3H fusionadas en el pico de solvente).

6-cloro-N-(2,5-difluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-33**

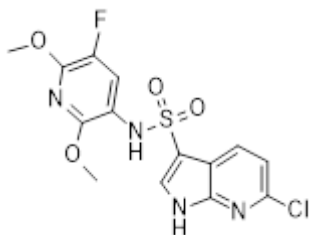


Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 373 (M-H)⁻, 99% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.84 (s, 3H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.9, 7.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 10.12 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).

6-cloro-N-(5-fluoro-2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1H-
pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-34**

5

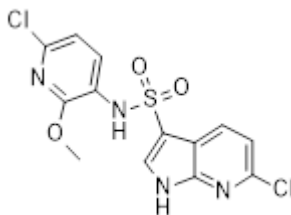


Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 385 (M-H)⁻, 99% de
pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 3.85 (s,
10 3H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 10.4 Hz, 1H),
7.95 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 12.69
(s, 1H).

6-cloro-N-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-
pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-35**

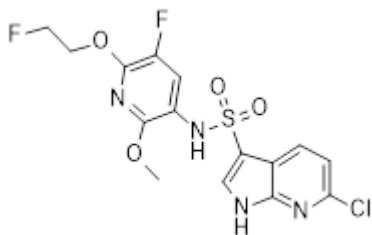
15



20 Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 371 (M-H)⁻, 99% de
pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.44 (s, 3H), 7.03 (d, J
= 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz
, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H),
25 12.78 (s, 1H).

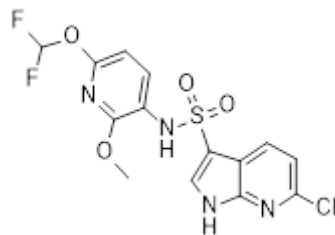
6-cloro-N-[5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-36**



Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 417 (M-H)⁻, 99% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 4.45 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 9.8 (s, 1H), 12.6 (s, 1H).

6-cloro-N-[6-(difluorometoxi)-2-metoxi-3-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-37**



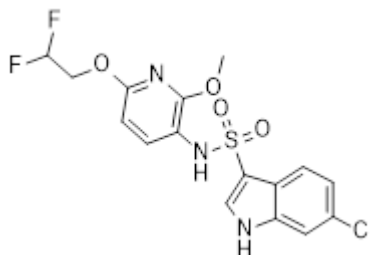
Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 403 (M-H)⁻, 98% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.34 (s, 3H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

9.68 (s, 1H), 12.72 (s, 1H).

6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-38**

5

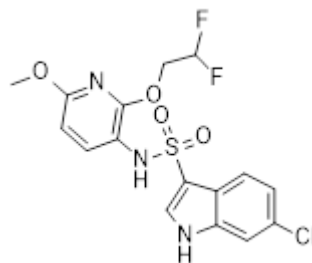


Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 418 (M+H)⁺, 94% de
10 pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (s, 3H) 4.43 (td, J
= 14.92, 3.91 Hz, 2H) 6.17-6.46 (m, 1H) 6.39 (d, J = 8.31 Hz,
1H) 7.18 (dd, J = 8.56, 1.71 Hz, 1H) 7.46 (d, J = 8.31 Hz,
1H) 7.51 (d, J = 1.96 Hz, 1H) 7.66 (d, J = 8.80 Hz, 1H) 7.74
15 (s, 1H) 9.28 (brs, 1H) 11.93 (brs, 1H).

6-cloro-N-[2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-39**

20

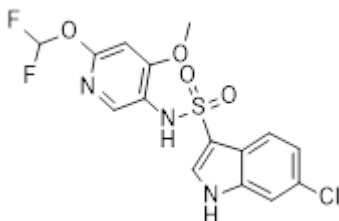


Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 418 (M+H)⁺, pureza
del 96%.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74 (s, 3H) 4.05 (td, J

= 14.31, 4.16 Hz, 2H) 5.61-5.95 (m, 1H) 6.39 (d, J = 8.3¹Hz, 1H) 7.12-7.21 (m, 1H) 7.48 (d, J = 8.31 Hz, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.65 (d, J = 8.80 Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 9.36 (brs, 1H) 11.95 (brs, 1H).

5 6-cloro-N-[6-(difluorometoxi)-4-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-40**

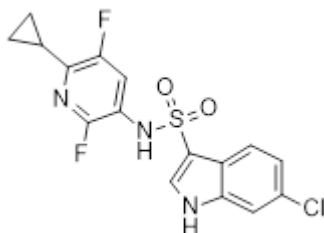


10

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 404 (M+H)⁺, pureza del 99%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (s, 3H) 6.56 (s, 1H) 7.20 (dd, J = 8.61, 1.72 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 1.48 Hz, 1H) 7.63 (t J = 74 Hz, 1H) 7.69 (d, J = 8.37 Hz, 1H) 7.79 (d, J = 2.46 Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 9.49 (s, 1H) 11.99 (brs, 1H).

6-cloro-N-(6-ciclopropil-2,5-difluoropiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-41**



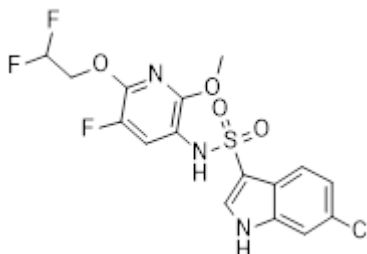
20

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 384 (M+H)⁺, pureza del 97%.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.77-0.79 (m, 2H) 0.93-

1.00 (m, 2H) 2.11-2.14 (m, 1H) 7.22 (d, $J = 8.31$ Hz, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.59-7.65 (m, 1H) 7.73 (d, $J = 8.31$ Hz, 1H) 8.04 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H) 10.40 (s, 1H) 12.16 (brs, 1H).

6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-42**



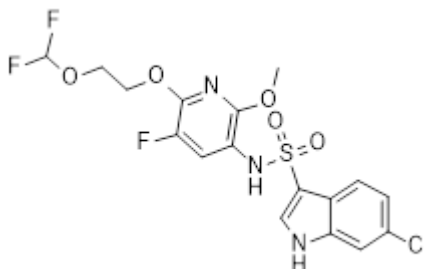
10

Método básico de LCMS 2 (ES^+): 436 ($M+H$)⁺, 94% de pureza.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.30 (s, 3H) 4.54 (td, $J = 14.92$, 3.42 Hz, 2H) 6.20-6.51 (m, 1H) 7.20 (dd, $J = 8.31$, 1.96 Hz, 1H) 7.52 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H) 7.55 (d, $J = 10.27$ Hz, 1H) 7.70 (d, $J = 8.31$ Hz, 1H) 7.83 (s, 1H) 9.55 (brs, 1H) 11.99 (brs, 1H).

6-cloro-N-[6-[2-(difluorometoxi)etoxi]-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-43**

20



25

Método básico de LCMS 2 (ES^+): 466 ($M+H$)⁺, 95% de

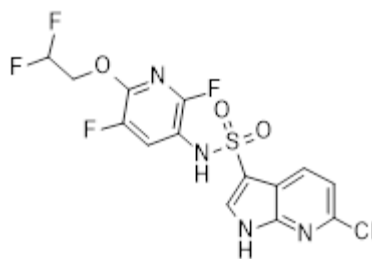
pureza.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.23 (s, 3H) 4.09-4.15 (m, 2H) 4.37-4.44 (m, 2H) 6.68 (t, J = 76 Hz, 1H) 7.18 (dd, J = 8.37, 1.48 Hz, 1H) 7.45-7.51 (m, 2H) 7.66 (d, J = 8.86 Hz, 1H) 7.80 (s, 1H) 9.54 (brs, 1H) 11.96 (brs, 1H).

6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,5-difluoropiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida

I-44

10



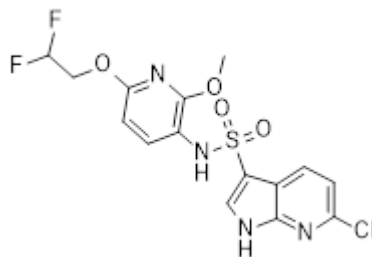
Método básico de LCMS 1 (ES^-): 423 (M-H^-), 96% de pureza.

15

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.52 (td, J = 15.0, 3.3 Hz, 2H), 6.36 (tt, J = 54.1, 3.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 8.21-7.92 (m, 2H), 10.24 (s, 1H), 12.85 (s, 1H).

6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-45**

20



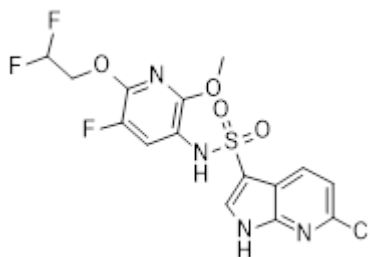
25

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 417 (M-H)⁻, 99% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (s, 3H), 4.45 (td, J = 14.9, 3.6 Hz, 2H), 6.51-6.12 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 12.66 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-46**

10



Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 435 (M-H)⁻, 97% de pureza.

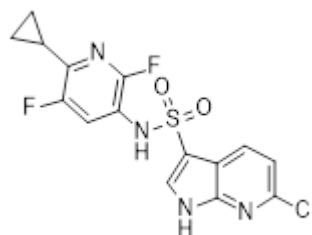
15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (s, 3H), 4.56 (td, J = 14.8, 3.5 Hz, 2H), 6.37 (t, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 12.72 (s, 1H).

20

6-cloro-N-(6-ciclopropil-2,5-difluoropiridin-3-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-47**

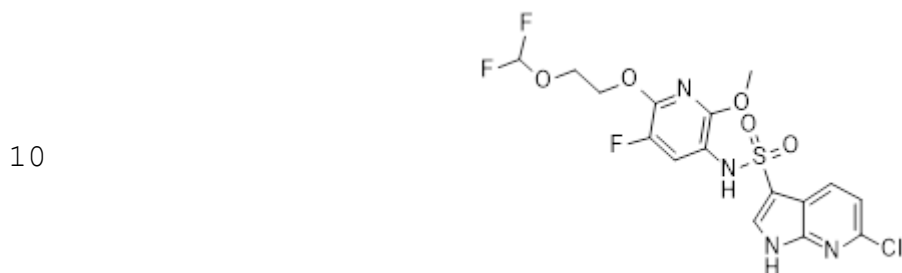
25



Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 383 (M-H)⁻, 95% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-0.64 (m, 4H), 2.24-2.02 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.5, 5 7.5 Hz, 1H), 8.25-8.11 (m, 2H), 10.46 (s, 1H), 12.89 (s, 1H).

6-cloro-N-[6-[2-(difluorometoxi)etoxi]-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-48**



Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 465 (M-H)⁻, 94% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 4.30 (d, J = 122.2 Hz, 4H), 6.71 (s, 1H), 8.25-7.18 (m, 4H), 9.65 (s, 15 1H), 12.63 (s, 1H).

6-cloro-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-49**



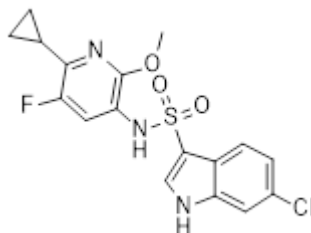
Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 355 (M-H)⁻, 99% de pureza.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.51 (s, 3H), 7.38 (d, J

= 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31-8.16 (m, 2H), 10.07 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).

6-cloro-N-(6-ciclopropil-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-50**

5

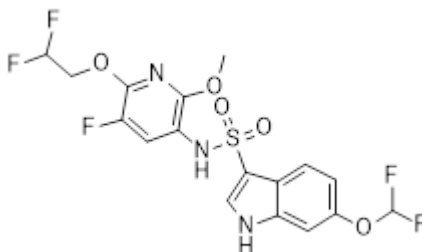


Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 396 (M+H)⁺, pureza del 99%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.81-0.87 (m, 2H) 0.89-0.94 (m, 2H) 2.08-2.10 (m, 1H) 3.36 (s, 3H) 7.20 (dd, J = 8.80, 1.47 Hz, 1H) 7.41 (d, J = 10.27 Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.75 (d, J = 8.80 Hz, 1H) 7.95 (d, J = 2.45 Hz, 1H) 9.68 (s, 1H) 12.04 (brs, 1H).

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-sulfonamida **I-51**

20



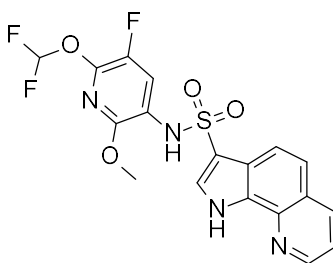
Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 468 (M+H)⁺, pureza del 99%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.29 (s, 3H) 4.50-4.60

25

(m, 2H) 6.22-6.52 (m, 1H) 7.00-7.05 (m, 1H) 7.20 (t, J = 74, 1H) 7.25 (s, 1H) 7.55 (d, J = 10.34 Hz, 1H) 7.71 (d, J = 8.86 Hz, 1H) 7.83 (d, J = 2.46 Hz, 1H) 9.54 (s, 1H) 11.95 (brs, 1H).

5 N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[3,2-h]quinolina-3-sulfonamida **I-68**



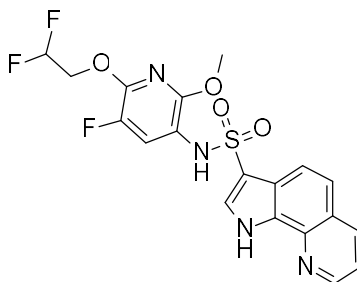
10

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 437 (M-H)⁻, 96% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.32 (s, 3H) bajo pico de disolvente, 8.04 - 7.30 (m, 6H), 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H), 13.17 (s, 1H).

15

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[3,2-h]quinolina-3-sulfonamida **I-69**



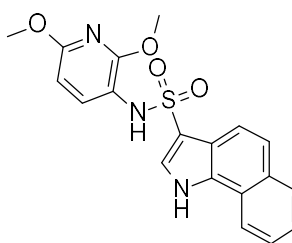
20

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 451 (M-H)⁻, 94% de pureza.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 4.51 (td,

$J = 14.8, 3.5 \text{ Hz}, 2\text{H}), 6.33 \text{ (t, } J = 3.5 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.71 - 7.54$
 $(\text{m}, 3\text{H}), 7.80 \text{ (s, } 1\text{H}), 7.89 \text{ (d, } J = 8.7 \text{ Hz, } 1\text{H}), 8.45 \text{ (dd, } J$
 $= 8.3, 1.6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 8.92 \text{ (dd, } J = 4.3, 1.6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 9.63 \text{ (s,}$
 $1\text{H}), 13.10 \text{ (s, } 1\text{H}).$

5 N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamida **I-70**

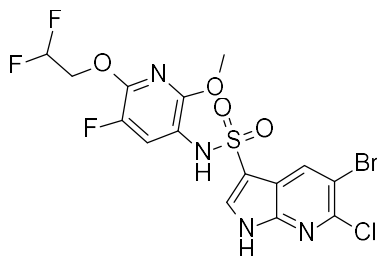


10

Método neutro de LCMS 3: (ES⁺) 384 (M+H)⁺, 98% de pureza.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,21 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.28 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.52 - 7.38 \text{ (m, } 2\text{H}), 7.65 -$
 15 $7.54 \text{ (m, } 2\text{H}), 7.83 - 7.69 \text{ (m, } 2\text{H}), 8.01 - 7.86 \text{ (m, } 1\text{H}), 8.45$
 $- 8.32 \text{ (m, } 1\text{H}), 9.13 \text{ (s, } 1\text{H}), 12.71 \text{ (s, } 1\text{H}).$

5-bromo-6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-sulfonamida **I -71**



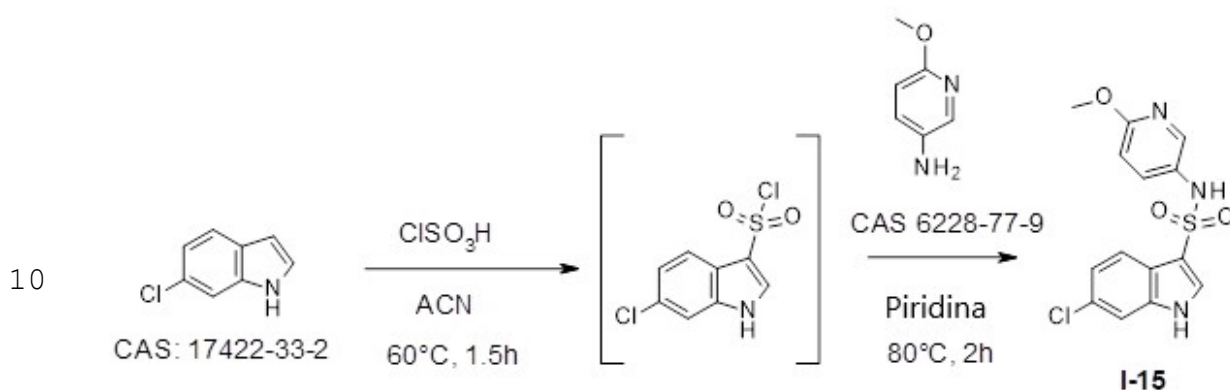
20

Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 515 (M+H)⁺, 94% de pureza.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.29 (s, 3H) 4.55 (td, J

= 14.80, 3.18 Hz, 2H) 6.22 - 6.54 (m, 1H) 7.64 (d, J = 10.27 Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 9.80 (brs, 1H) 12.90 (brs, 1H).

D.2. Síntesis de 6-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida I-15



En un vial, se agitó una solución de 6-cloro-indol (630 mg, 4.1 mmol) en acetonitrilo (25.2 ml) en un baño de

15 hielo y se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (714 μl , 10.7 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió piridina (54.6 ml) y la solución se

20 volvió amarilla. En un segundo vial sellado, se pesó 6-metoxipiridin-3-amina (37.2 mg, 0.3 mmol) y se añadió una alícuota de la solución anterior (2.8 ml, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h, luego se evaporó en un evaporador centrífugo. El residuo se purificó

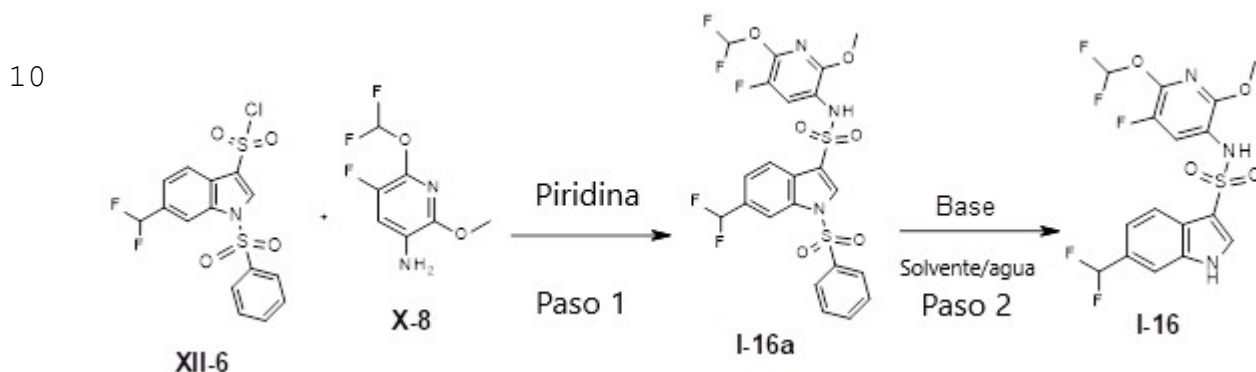
25 por cromatografía de fase inversa en modo básico con

detección por MS para proporcionar 21.8 mg de 6-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-15**.

Rendimiento: 42%.

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 336 (M-H)⁻, 100% de pureza.

D.3. Método B. Síntesis de N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida I-16



15 Paso 1: Síntesis de 1-(bencensulfonil)-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxi-3-piridil]-6-(difluorometil) indol-3-sulfonamida **I-16a**

En un vial sellado, se disolvió 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-amina **X-8** (150 mg, 0.49 mmol) en piridina (3 ml) bajo argón. Se añadió cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-(difluorometil) indol-3-sulfonilo **XII-6** (290 mg, 0.71 mmol) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El

20

25

residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice (eluyendo con un gradiente de DCM y metanol de 100/0 a 95/5) para proporcionar 310 mg de 1-(bencensulfonil)-N-[6-(difluorometoxi)-5-flúor-2-metoxi-3-piridil]-6-

5 (difluorometil) indol-3-sulfonamida **I-16a** como un sólido blanco.

Rendimiento: 75%.

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 576 (M-H)⁻, 100% de pureza.

10 Paso 2: Síntesis de N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida **I-16**

En un tubo sellado, 1-(bencensulfonil)-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxi-3-piridil]-6-

15 (difluorometil)indol-3-sulfonamida **I-16a** (310 mg, Se disolvieron 0.54 mmol) en THF (4 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1.3 ml, solución 1 M en agua, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato

20 de etilo (tres veces). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en sílice (eluyendo con DCM/metanol 95/5) para proporcionar 170 mg de N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-

25 (difluorometilo)-1H-indol-3-sulfonamida **I-16** como un sólido

amarillo brillante.

Rendimiento: 58%.

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 436 (M-H)⁻, 97% de pureza.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.37 (s, 3H), 7.12 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 7.80-7.32 (m, 4H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 5 pueden sintetizarse de acuerdo con métodos análogos al Método B.

10 **Tabla 5**

NO.	Cloruros de sulfonilo XII	Aminas X	Condiciones, Tiempo (Paso-1)	Rendimiento (%)	Condiciones, Tiempo (Paso-2)	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
I-17	XII-3	886373-70-2	DMAP cat., 16h, rt	crudo	K ₂ CO ₃ , MeOH, rt, durante la noche	Método LCMS de prep básica 1	24
I-18	XII-3	59489-71-3	48h, 50 °C	11	K ₂ CO ₃ , Dioxano, 100 °C, 2 días	Método LCMS de prep básica 1	63
I-19	XII-3	55338-73-3	48h, 50 °C	27	K ₂ CO ₃ , Dioxano, 100 °C, 2 días	Método LCMS de prep básica 1	77
I-20	XII-3	13534-97-9	48h, 50 °C	87	K ₂ CO ₃ , Dioxano, 100 °C, 2 días	Método LCMS de prep básica 1	64
I-21	XII-3	29958-12-1	48h, 50 °C	69	K ₂ CO ₃ , Dioxano, 100 °C, 2 días	Método LCMS de prep básica 1	65
I-22	XII-4	X-8	16h, rt	60	TBAF, THF, 100 °C, 16h	DCM/MeOH 95/5	73
I-23	XII-3	1256806-83-3	2h, 80 °C	crudo	Cs ₂ CO ₃ , MeOH, rt, 2h	DCM/EtOAc 95/5	31

	NO.	Cloruros de sulfoni- lo XII	Aminas X	Condicio- nes, Tiempo (Paso-1)	Rendi- miento (%)	Condicio- nes, Tiempo (Paso-2)	Condiciones de purificación	Rendi- miento (%)
5	I-24	XII-3	5350- 93-6	2h, 80 °C	crudo	Cs ₂ CO ₃ , MeOH, rt, 2h	DCM/EtOAc 95/5	40
	I-25	XII-3	1256811 -74-1	2h, 80 °C	crudo	Cs ₂ CO ₃ , MeOH, rt, 2h	DCM/EtOAc 95/5	3
	I-26	XII-3	7321- 93-9	2h, 80 °C	crudo	Cs ₂ CO ₃ , MeOH, rt, 2h	DCM/EtOAc 95/5	32
10	I-27	XII-6	914222- 86-9	3h, rt	80	TBAF, THF, 65 °C, 2days	Método LCMS de prep básica 1	49
	I-28	XII-5	914222- 86-9	1h, rt	39	TBAF, THF, 65 °C, 18h	EtOAc/Heptane	51
	I-29	XII-5	X-3	2h, rt	29	TBAF, THF, 65 °C, 24h	Método LCMS de prep básica 1	13
15	I-30	XII-5	X-13	16h, rt	25	TBAF, THF, 65 °C, 21h	Método LCMS de prep básica 1	18
	I-31	XII-5	X-8	16h, rt	22	TBAF, THF, 65 °C, 18h	DCM/MeOH 95/5	36
	I-52	XII-6	X-13	16h, rt	59	TBAF, THF, 75 °C, 18h	Método LCMS de prep básica 1	42
20	I-53	XII-5	X-16	16h, rt	53	TBAF, THF, 65 °C, 18h	DCM/EtOH 95/5	18
	I-54	XII-5	X-20	16h, rt	19	TBAF, THF, 65 °C, 18h	Método LCMS de prep básica 1	77
	I-55	XII-5	X-11	16h, rt	34	TBAF, THF, 65 °C, 2h	Método LCMS de prep básica 1	27
	I-56	XII-5	X-6	16h, rt	47	TBAF, THF, 65 °C, 18h	Método LCMS de prep básica 1	24
	I-57	XII-5	X-7	16h, rt	40	TBAF, THF, 65 °C, 18h	DCM/EtOH 95/5	29

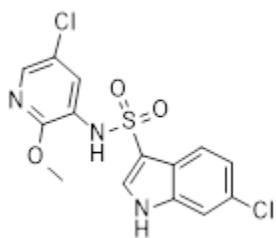
NO.	Cloruros de sulfoni- lo XII	Aminas X	Condicio- nes, Tiempo (Paso-1)	Rendi- miento (%)	Condicio- nes, Tiempo (Paso-2)	Condiciones de purificación	Rendi- miento (%)
I-58	XII-5	X-21	16h, rt	44	TBAF, THF, 70 °C, 18h	Método LCMS de prep básica 1	49
I-59	XII-9	X-20	16h, rt	54	TBAF, THF, 70 °C, 18h	Método LCMS de prep básica 1	66
I-60	XII-10	X-8	16h, rt	43	TBAF, THF, 80 °C, 18h	DCM/MeOH 98/8	67
I-61	XII-3	28020- 37-3	2h, 80 °C	crudo	Cs ₂ CO ₃ , MeOH, rt, 2h	DCM/EtOAc 95/5	19
I-62	XII-6	X-20	2h, rt	86	TBAF, THF, 100 °C, 7 días	DCM/MeOH 99/1	40
I-63	XII-11	X-8	18h, rt	78	TBAF, THF, 100 °C, 5 días	DCM/isopropan ol 99/1	35
I-64	XII-11	X-20	18h, rt	70	TBAF, THF, 100 °C, 5 días	DCM/isopropan ol 99/1	53
I-67	XII-3	X-13	2h, rt	68	TBAF, THF, 65°C, 2h	Método LCMS de prep básica 1	85
I-72	XII-15	X-3	12h, rt	crude	TBAF, THF, 80°C, 8h	1/4 EtOAc/éter de petróleo	39

20

25

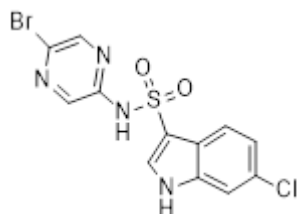
6-cloro-N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-17**

5



Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 370 (M-H)⁻, 100% de pureza.

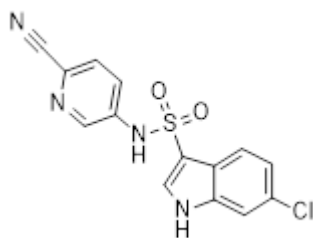
10 N-(5-bromopirazin-2-il)-6-cloro-1H-indol-3-sulfonamida **I-18**



15 Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 385 (M-H)⁻, 98% de pureza.

6-cloro-N-(6-cianopiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-19**

20

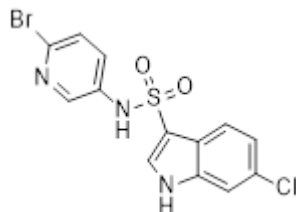


25

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 331 (M-H)⁻, 98% de pureza.

N-(6-bromopiridin-3-il)-6-cloro-1H-indol-3-sulfonamida **I-20**

5

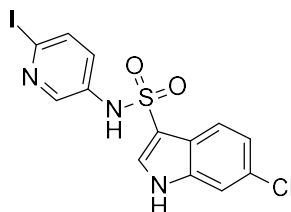


Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 384 (M-H)⁻, 98% de pureza.

10

6-cloro-N-(6-iodopiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-21**

15

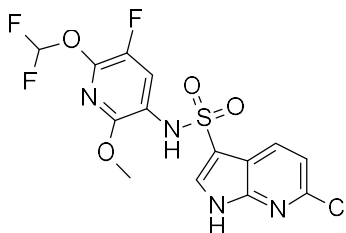


Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 432 (M-H)⁻, 100% de pureza.

6-cloro-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-22**

20

22



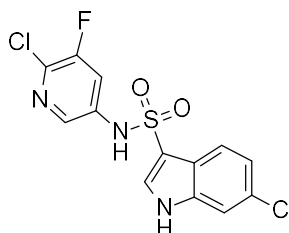
25

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 421 (M-H)⁻, 97% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.37 (s, J = 1.2 Hz, 3H), 7.37 (d, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.77-7.40 (t, 1H), 7.77
5 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.09 (s, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 9.95 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).

6-cloro-N-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-23**

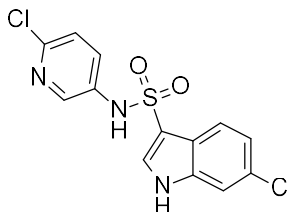
10



Método 3 (ES⁺) de LCMS neutro: 360 (M+H)⁺, pureza del 99%.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (dd, J = 1.93, 8.53 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.38, 10.09 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.38 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 10.97 (br s, 1H), 12.22 (br s, 1H).

20 6-cloro-N-(6-cloropiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-24**



25 Método neutro de LCMS 3 (ES⁺): 342 (M+H)⁺, pureza

del 95%.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23 (dd, $J = 1.83$, 8.62 Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.44$ Hz, 1H), 8.01-8.14 (m, 2H), 10.62 (br s, 1H),
5 12.15 (br s, 1H).

6-cloro-N-(6-cloro-4-fluoropiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-25**



Método 3 (ES $^+$) de LCMS neutro: 360 (M+H) $^+$, pureza del 97%.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (dd, $J = 1.93$, 8.53 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.83$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.54$ Hz, 1H),
15 7.69 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 9.90$ Hz, 1H), 10.35 (br. s., 1H), 12.14 (br. s., 1H).

6-cloro-N-(4,6-dicloropiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-26**



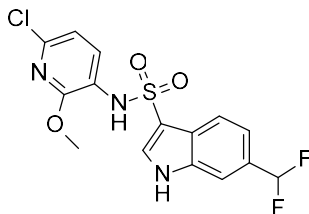
Método neutro de LCMS 3 (ES $^+$): 376 (M+H) $^+$, pureza del 96%.

25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz,

1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.68 (s, 1H),
7.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 12.13
(s, 1H).

N-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(difluorometil)-

5 1H-indol-3-sulfonamida **I-27**

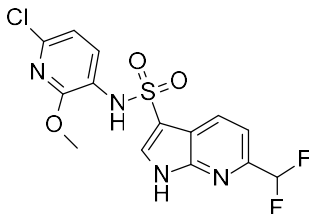


Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 386 (M-H)⁻, 99% de

10 pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26-6.95 (m, 2H), 7.40-
7.33 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d,
J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.00 (s,
1H), 9.78 (s, 1H), 12.21 (s, 1H).

15 N-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(difluorometil)-
1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-28**



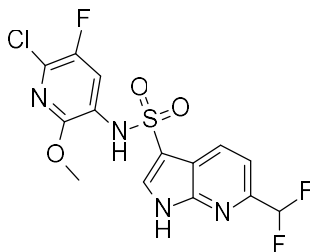
20

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 387 (M-H)⁻, 97% de
pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.40 (s, 3H), 7.27-6.63
(m, 2H), 7.77-7.35 (m, 2H), 8.27 (d, J = 73.6 Hz, 2H), 9.90 (s,
25 s, 1H), 12.89 (s, 1H).

N-(6-cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-29**

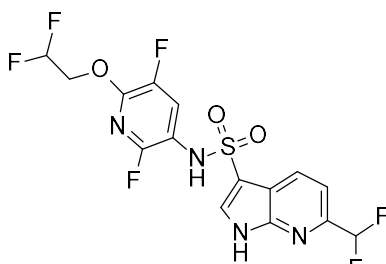
5



Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 405 (M-H)⁻, pureza del 97%.

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,5-difluoro-3-piridil]-6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-30**

10

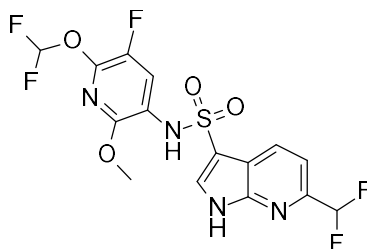


15

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 439 (M-H)⁻, 99% de pureza.

N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-31**

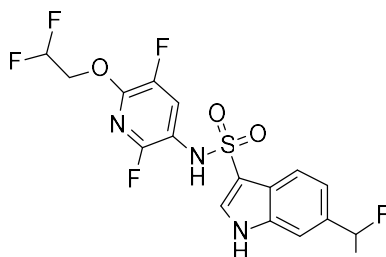
20



Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 437 (M-H)⁻, 99% de pureza.

25

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,5-difluoropiridin-3-il]-

6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida **I-52**

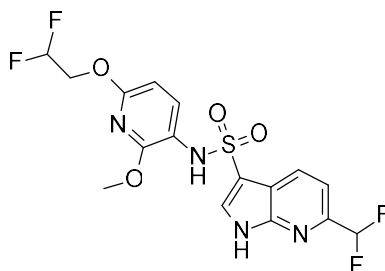
5

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 438 (M-H)⁻, 96% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.51 (td, J = 15.1, 3.3 Hz, 2H), 6.53-6.17 (m, 1H), 7.14 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H), 12.31 (s, 1H).

10

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-53**



15

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 433 (M-H)⁻, 100% de pureza.

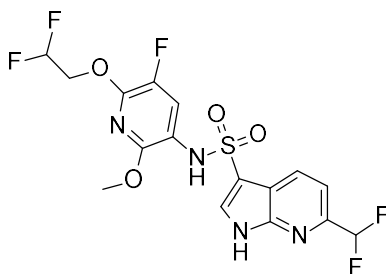
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.21 (s, 3H), 4.43 (td, J = 14.9, 3.6 Hz, 2H), 6.48-6.13 (m, 2H), 7.10 (d, J = 55.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 14.9, 8.2 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).

25

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-54**

5

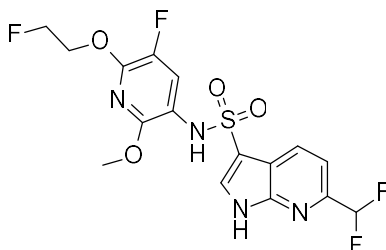


Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 451 (M-H)⁻, 95% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23 (s, 3H), 4.54 (td, J = 14.8, 3.5 Hz, 2H), 6.36 (tt, J = 54.5, 3.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 17.0, 9.2 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).

6-(difluorometil)-N-[5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-55**

20

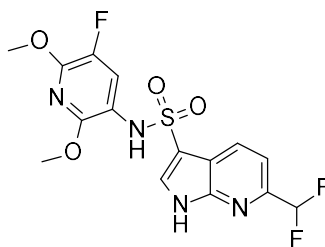


Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 433 (M-H)⁻, 99% de pureza.

6-(difluorometil)-N-(5-fluoro-2,6-dimetoxipiridin-

25

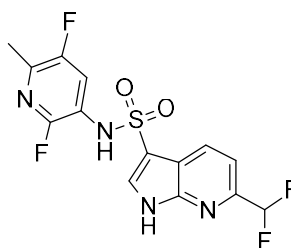
3-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-56**



5

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 401 (M-H)⁻, 100% de pureza.

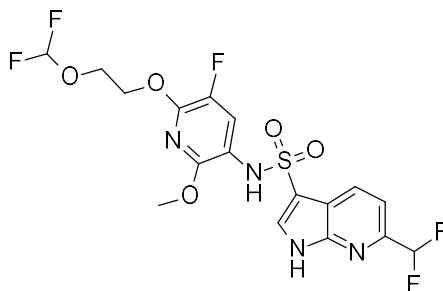
6-(difluorometil)-N-(2,5-difluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-57**



10

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 373 (M-H)⁻, 98% de pureza.

15 N-[6-[2-(difluorometoxi) etoxi]-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-58**



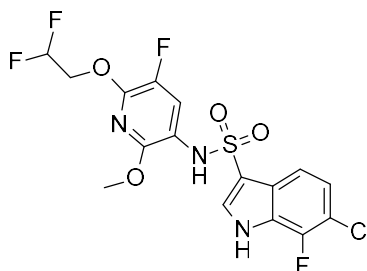
20

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 481 (M-H)⁻, 99% de pureza.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.18 (s, 3H), 4.28 (d, J

= 120.0 Hz, 4H), 7.24-6.35 (m, 2H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).

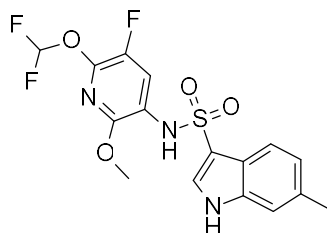
6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-7-fluoro-1H-indol-3-sulfonamida **I-59**



Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 452 (M-H)⁻, 95% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.31 (s, 3H), 4.78-4.42 (m, 2H), 6.60-6.09 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 22.5, 9.7 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 12.7 (s, 1H).

N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-metil-1H-indol-3-sulfonamida **I-60**



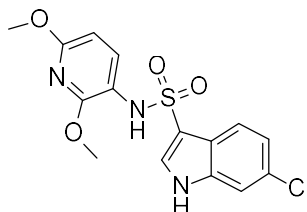
Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 400 (M-H)⁻, 98% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.39 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.74-7.56 (m,

3H), 7.84 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).

6-cloro-N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-61**

5

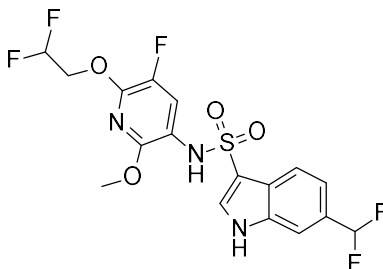


Método 3 (ES⁺) de LCMS neutro: 368 (M+H)⁺, pureza del 99%.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 9.16 (s, 1H) 11.89 (s, 1H).

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-(difluorometil)-1H-indol-3-sulfonamida **I-62**

15



20

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 450 (M-H)⁻, 99% de pureza.

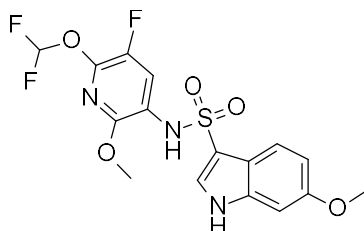
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3H), 4.52 (td, $J = 14.8, 3.6$ Hz, 2H), 6.35 (tt, $J = 54.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 56.1$ Hz, 1H), 7.86-7.29 (m, 4H), 7.95 (d, $J = 2.2$ Hz,

25

1H), 9.56 (s, 1H), 12.17 (s, 1H).

N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-metoxi-1H-indol-3-sulfonamida **I-63**

5



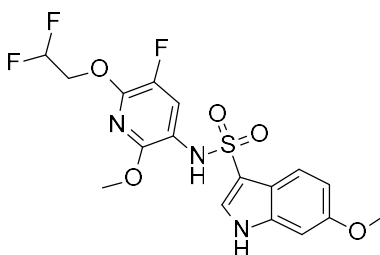
Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 414 (M-H)⁻, 95% de pureza.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.45 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.87-6.76 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.76-7.33 (m, 3H), 7.78 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 9.73 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-6-metoxi-1H-indol-3-sulfonamida **I-64**

15



20

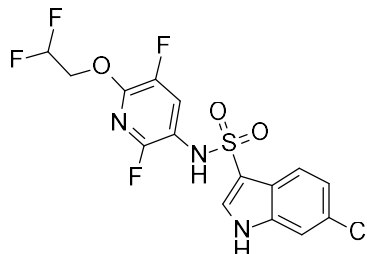
Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 430 (M-H)⁻, 95% de pureza.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.36 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.54 (td, J = 14.9, 3.6 Hz, 2H), 6.36 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 19.8, 9.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 11.67 (s, 1H).

6-cloro-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-2,5-difluoropiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-67**

5

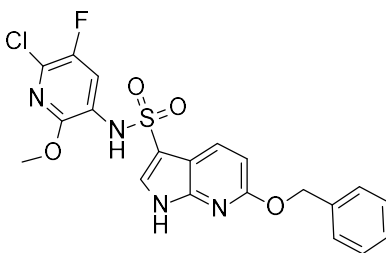


Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 422 (M-H)⁻, 99% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.49 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 6.34 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 12.03 (s, 1H).

N-(6-cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-6-fenilmetoxi-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-3-sulfonamida **I-72**

15



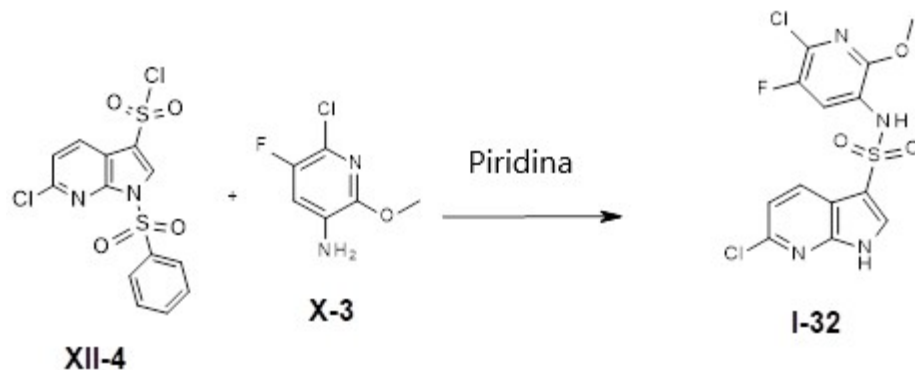
Método neutro de LCMS 3 (ES⁺): 463 (M + H)⁺, pureza del 96%.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.56 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.07 (s, 1H), 12.40 (s, 1H).

25

D.4. Síntesis de 6-cloro-N-(6-cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida I-32

5



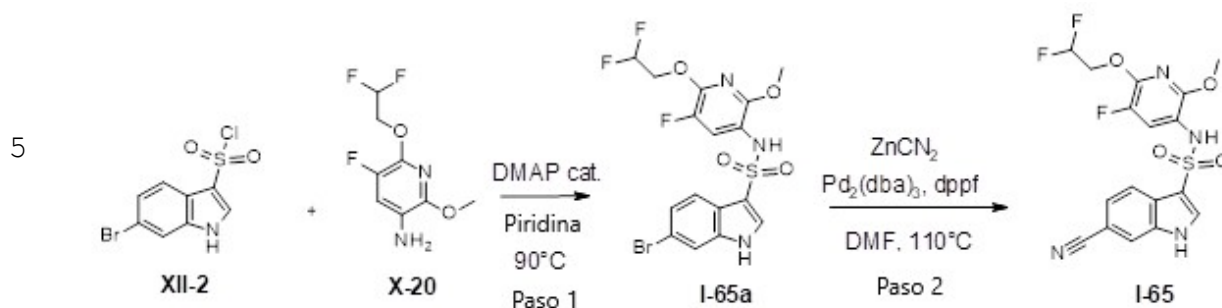
En un vial sellado, se disolvió cloruro de 1-(bencensulfonil)-6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonilo **XII-4** (100 mg, 0.26 mmol) en piridina (4 ml). Se añadió 6-cloro-5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-amina **X-3** (67 mg, 0.38 mmol) y luego se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por el método de LCMS de preparación básica 1 para proporcionar 11 mg de 6-cloro-N-(6-cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida **I-32** como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 11%.

Método básico de LCMS 1 (ES⁻): 389 (M-H)⁻, 96% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.63 (s, 3H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 18.4, 5.6 Hz, 2H), 11.17 (s, 1H), 12.87 (s, 1H).

D.5. Síntesis de 6-ciano-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-65



Paso 1: Síntesis de 6-bromo-N-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-65a**

A una solución de 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina **X-20** (0.30 g, 1.34 mmol) en piridina (8 ml) se le añadió Cloruro de 6-bromo-1H-indol-3-sulfonilo **XII-2** (1.58 g, 5.35 mmol) en porciones a 0 °C durante 10 minutos, seguido de la adición de DMAP (0.02 g, 0.13 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 20h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío.

El residuo se trituroó con HCl 2 N (10 ml), se diluyó con H₂O (70 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 60 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30% en hexano) para proporcionar 6-

bromo-N-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-65a** (0.42 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 62%.

5 Método básico de LCMS 2 (ES⁺): 481 (M+H)⁺, 95% de pureza.

Paso 2: Síntesis de 6-ciano-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-65**

10 A una solución de 6-bromo-N-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-65a** (0.20 g, 0.40 mmol)) en DMF (6 ml) se añadió Zn(CN)₂ (0.14 g, 1.19 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 minutos. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0.02 g, 0.02 mmol)

15 y 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (0.02 g, 0.04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en microondas a 110°C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa

20 orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 60 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 35% en hexano) para proporcionar

25 6-ciano-N-[6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-65** (0.077 g,

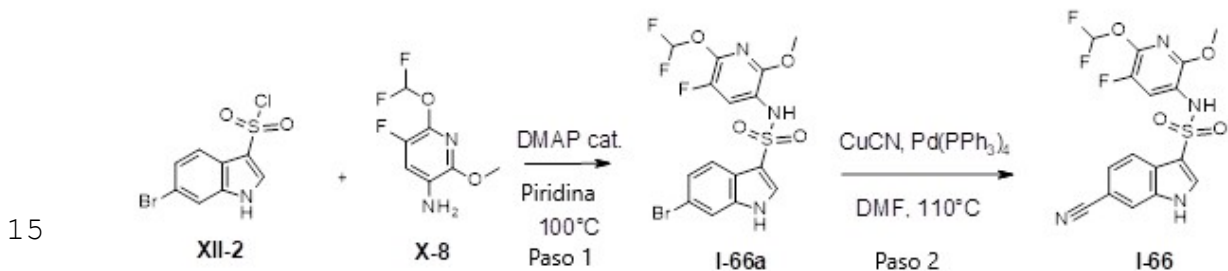
45%) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 45%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 425 (M-H)⁻, 99% de pureza.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.21 (s, 3H) 4.53 (td, J = 14.67, 3.42 Hz, 2H) 6.20-6.50 (m, 1H) 7.54 (dd, J = 8.31, 0.98 Hz, 1H) 7.59 (d, J = 10.27 Hz, 1H) 7.86 (d, J = 8.31 Hz, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.04 (s, 1H) 9.68 (brs, 1H) 12.41 (brs, 1H) .

10 **D.6. Síntesis de 6-ciano-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida I-66**



Paso 1: Síntesis de 6-bromo-N-(6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-66a**:

A una solución de 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-amina **x-8** (0.10 g, 0.47 mmol) en piridina (2 ml) se le añadió cloruro de 6-bromo-1H-indol-3-sulfonilo **XII-2** (0.44 g, 1.50 mmol) en porciones a 0 °C durante 20 minutos, seguido de la adición de DMAP (0.006 g, 0.05 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. El progreso de la reacción se controló mediante

20

25

TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con HCl 2 N (5 ml), se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 30 ml),
 5 se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 40% en hexano) para proporcionar 6-bromo-N-(6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-66a** (0.15 g)
 10 como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 63%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 46 (M-H)⁻, 92% de pureza.

Paso 2: Síntesis de 6-ciano-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-66**:
 15

A una solución de 6-bromo-N-(6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-3-sulfonamida **I-66a** (0.09 g, 0.18 mmol) en DMF (2 mL) se agregó CuCN (0.03 g, 0.36 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante
 20 20 minutos, seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0.02 g, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 min y se calentó a 110°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y EtOAc (20 ml),
 25 se filtró a través de una capa de celite. La capa orgánica se

separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 50% en hexano) para proporcionar 6-ciano-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indol-3-sulfonamida **I-66** (0.025 g) como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 33%.

Método básico de LCMS 2 (ES⁻): 411 (M-H)⁻, 96% de pureza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53-7.55 (m, 1H) 7.55 (t, J = 72 Hz, 1H) 7.73-7.77 (m, 1H) 7.91 (d, J = 8.3¹Hz, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 9.94 (brs, 1H) 12.45 (brs, 1H) (pico insolvente fusionado de 3H).

Los ejemplos se probaron y las actividades en los ensayos de Ca²⁺ + y cAMP se muestran en la Tabla 6 más adelante.

B. BIOLOGÍA/FARMACOLOGÍA:

B1. Cultivos celulares

Línea celular recombinante de GPR17:

Se cultivaron células CHO T-REx de Flp-In que expresan de forma estable el receptor GPR17 humano (hGPR17 CHO) del laboratorio de Evi Kostenis (Universidad de Bonn, Alemania) a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%.

Las células se cultivaron en DMEM con la Mezcla de Nutrientes F-12 suplementada con higromicina B (500 µg/ml) y blasticidina (30 µg/ml). La expresión del locus de Flp-In se indujo mediante tratamiento con doxiciclina (1 µg/ml) durante 5 16-20 h ensayos anteriores.

Oligodendrocitos primarios:

Las células progenitoras de oligodendrocitos primarios (OPC) se aislaron de los procencéfalos de crías de rata Wistar en el día postnatal 0 a 2. Los cerebros se 10 disociaron mecánicamente con una jeringa y dos agujas huecas diferentes (primero 1.2 x 40 y luego 0.60 x 30). La suspensión celular libre de grumos se filtró a través de un filtro de células de 70 µm y se colocó en matraces de cultivo de 75 cm² recubiertos con poli-D-lisina en DMEM complementado 15 con 10% (v/v) de suero de ternera fetal inactivado por calor, penicilina unidades/ml) y estreptomicina (0.1 mg/ml) con medio intercambiado cada dos días. Después de 8 a 11 días a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%, los cultivos mixtos se agitaron a 240 rpm durante 14 a 24 h para 20 separar las OPC de los astrocitos y microglia. Para enriquecer aún más los OPC, la suspensión se colocó en placas Petri sin recubrir durante 45 minutos. Luego, los OPC se sembraron en placas recubiertas con poli-L-ornitina y se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 25 5% en medio de Neurobasal en proliferación complementado con

2% (v/v) B27, GlutaMAX 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina, 0.1 mg/ml de estreptomicina, 10 ng/ml de PDGF-AA y 10 ng/ml de FGF básico cambiando el medio cada dos días.

B-II: Ensayos de GPR17 *in vitro* funcionales

5 B-II-A: Ensayo funcional de movilización de calcio

GPR17 es un receptor acoplado a la proteína G la activación de GPR17 desencadena la señalización de la proteína G de tipo Gq que da como resultado que el retículo endoplásmico del calcio (Ca_2^+) almacene la liberación en el
10 citosol que se puede medir usando el tinte de calcio 5, un tinte indicador fluorescente de los niveles de Ca_2^+ citosólico. Los compuestos de la presente invención se evaluaron en el ensayo de Ca_2^+ o en el ensayo de cAMP de GPR17, que se describe más adelante. Algunos ejemplos
15 representativos se midieron en ambas pruebas de actividad como se indica en la Tabla 6, a continuación.

Descripción del ensayo de Ca_2^+ :

Las hGPR17 CHO se descongelaron y sembraron a una densidad de 20,000 células por pocillo en placas negras de
20 384 pocillos con fondo transparente. Las células se incubaron durante la noche a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5%. Dieciséis a veinte horas después de la siembra, se cargaron las hGPR17 CHO durante 60 minutos con tinte de calcio 5, un tinte fluorescente indicador de Ca_2^+ citosólico,
25 de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La señal

fluorescente relativa a la concentración de Ca_2^+ citosólico se registró a lo largo del tiempo a temperatura ambiente en el lector FLIPR Tetra. Las células se incubaron primero durante 30 minutos a temperatura ambiente en amortiguador HBSS Hepes pH 7.4 que contenía concentraciones crecientes de compuestos de ensayo (típicamente 10^{-11}M a 10^{-6}M). Luego, se añadió a las células MDL29.951 50 nM, un agonista de GPR17. Se midieron los efectos inhibitorios de los compuestos de prueba de concentraciones variables y se determinaron los pIC_{50} resultantes. Todas las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado y los resultados se compararon con una curva de respuesta de concentración de los compuestos de referencia agonista y antagonista de GPR17. El análisis y el ajuste de la curva se llevaron a cabo en ActivityBase XE usando la ecuación logística de 4 parámetros XLfit y = $A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ en donde A, B, C y D representan el mínimo y, máximo y, IC_{50} y pendiente, respectivamente.

Resultados del ensayo de Ca_2^+ :

Cuando se probaron en el ensayo de movilización de Ca_2^+ , los compuestos de los Ejemplos típicamente exhiben valores de pIC_{50} mayores o iguales a 6.5; más preferiblemente mayor que o igual a 7.5, e incluso más preferiblemente mayor que o igual a 8.5. Las actividades de los compuestos de Ejemplo probados se describen en la tabla 6 en la Sección B-IIB a continuación. Los intervalos de actividad A, B y C se

refieren a los valores de pIC_{50} en el ensayo de Ca^{2+} de la siguiente manera: "A": $pIC_{50} \ 6.5 \leq x < 7.5$, "B": $pIC_{50} \ 7.5 \leq x < 8.5$, "C": $8.5 \leq pIC_{50}$

B-IIB. Ensayo funcional de acumulación de cAMP

5 La activación de GPR17 también puede reclutar la señalización de la proteína G de tipo G_i , lo que resulta en una disminución del monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP). Los cambios de cAMP intracelular se pueden medir usando el kit de ensayo dinámico de cAMP de HTRF
10 de CisBio (Codolet, Francia). Usando tecnología de fluorescencia de resolución en el tiempo homogénea (HTRF), el ensayo se basa en la competencia entre el cAMP nativo producido por las células y el cAMP marcado con el tinte d2. La unión del trazador se determinó mediante un anticuerpo
15 anti-cAMP marcado con criptato.

Descripción del ensayo de cAMP

Las hGPR17 CHO se separaron con PBS que contenía EDTA y se enviaron en placas negras de 384 pocillos con 5,000 células por pocillo. Las células se incubaron por primera vez
20 durante 30 minutos a temperatura ambiente en HBSS Hepes (pH 7.4) que contenía vehículo o concentraciones variables de los compuestos antagonistas/agonistas inversos de GPR17 de prueba. Luego, se agregó una curva de respuesta a la dosis del agonista MDL29.951 GPR17 (típicamente de $10^{-5}M$ a $10^{-10}M$) en
25 el vehículo y en cada prueba antagonista de

GPR17/concentración de compuesto agonista inverso en un volumen final de 20 μ L de amortiguador Hepes HBSS (pH 7.4) que contiene 1% de DMSO, 5 μ M de forskolina y 0.1 mM de IBMX. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se termina y las células se lisan agregando el reactivo de detección d2 y el reactivo de criptato en 10 μ L de amortiguador de lisis, cada uno de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de 60 minutos de incubación, los cambios en las concentraciones de cAMP se miden de acuerdo con las instrucciones del fabricante usando un lector de placas Envision con excitación láser. Todas las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado. Los datos se analizaron usando el software GraphPad Prism usando la ecuación logística de 4 parámetros para medir pEC_{50} s MDL29.951 en ausencia y presencia de compuestos de prueba antagonistas/agonistas inversos GPR17. La relación de dosis (DR) se graficó en función de las concentraciones de antagonistas y el análisis de Schild proporcionó una afinidad estimada de los compuestos de prueba antagonista de GPR17/agonista inverso.

Resultados del ensayo de cAMP:

Cuando se probaron en el ensayo de cAMP, los compuestos de los Ejemplos típicamente exhiben valores de pA_2 mayores o iguales a 6.5; preferiblemente mayor o igual a 7.5; más preferiblemente mayor que o igual a 8.5. Las actividades

de los compuestos de Ejemplo probados se describen en la tabla a continuación. Los intervalos de actividad A, B y C se refieren a los valores de pA_2 en el ensayo de cAMP de la siguiente manera: "A": $pA_2 \ 6.5 \leq x < 7.5$, "B": $pA_2 \ 7.5 \leq x < 8.5$, "C": $8.5 \leq pA_2$.

La siguiente tabla 6 muestra los valores de pIC_{50} y pA_2 de los compuestos de ejemplo probados en el ensayo de Ca^{2+} y el de cAMP. Los espacios en blanco en las columnas de ensayo de pA_2 o Ca^{2+} indican que el compuesto respectivo aún no se probó en el ensayo respectivo, o que el resultado aún no estaba disponible.

Tabla 6

Ej. NO.	pIC_{50} Ensayo de Ca^{2+}	pA_2 Ensayo de cAMP	Ej. NO.	pIC_{50} Ensayo de Ca^{2+}	pA_2 Ensayo de cAMP	Ej. NO.	pIC_{50} Ensayo de Ca^{2+}	pA_2 Ensayo de cAMP
I-1	A		I-2	C	B	I-3	B	C
I-4	A		I-5	B	B	I-6	C	C
I-7	B	B	I-8	A		I-9		C
I-10	C	C	I-11		C	I-12		C
I-13		B	I-14			I-15	A	A
I-16		C	I-17	A		I-18	A	A
I-19	A		I-20	A		I-21	A	B
I-22		C	I-23	A		I-24	A	
I-25	B	C	I-26		A	I-27		A

Ej. NO.	pIC ₅₀ Ensayo de Ca ²⁺	pA ₂ Ensayo de cAMP	Ej. NO.	pIC ₅₀ Ensayo de Ca ²⁺	pA ₂ Ensayo de cAMP	Ej. NO.	pIC ₅₀ Ensayo de Ca ²⁺	pA ₂ Ensayo de cAMP
I- 28		A	I-29		B	I-30		A
I- 31			I-32	C	C	I-33	A	A
I- 34	B	B	I-35		A	I-36		C
I- 37		B	I-38		C	I-39		B
I- 40		B	I-41		B	I-42		C
I- 43		C	I-44		A	I-45		B
I- 46		C	I-47		B	I-48		C
I- 49		A	I-50		C	I-51		C
I- 52		B	I-53		B	I-54		C
I- 55		B	I-56		B	I-57		B
I- 58		C	I-59		C	I-60		C
I- 61		A	I-62		C	I-63		C
I- 64		C	I-65		B	I-66		C
I- 67		C	I-68		C	I-69		C
I- 70	A		I-71		C	I-72		A

B-IIC: Ensayos de maduración/mielinización de oligodendrocitos

Los efectos de los moduladores negativos de GPR17 en la maduración/mielinización de oligodendrocitos primarios se pueden evaluar *in vitro* mediante inmunoensayos con anticuerpos dirigidos contra la proteína básica de mielina (MBP), como trazador de oligodendrocitos maduros.

Descripción del ensayo de MBP Western blot/oligodendrocito/mielinización

Después de 3-4 días en medio de proliferación, las OPCs primarias de rata se sembraron a 25,000 células por cm² en placas de cultivo tisular de 12 pocillos y se cambiaron a medio Neurobasal sin factor de crecimiento para inducir la diferenciación *in vitro* espontánea y la expresión de la proteína GPR17. Para los análisis de diferenciación y cuantificación terminales de la expresión de proteínas, después de 24-48 h, el medio libre de factor de crecimiento se complementó con 0.20 ng/ml de triyodotironina (T3) y 10 ng/ml de factor neurotrófico ciliar junto con 1 µM de antagonistas de GPR17/compuestos de prueba de agonistas inversos o vehículo por 3 días adicionales. Después del tratamiento con el compuesto, las células se lavaron dos veces con PBS enfriado con hielo y se lisaron en amortiguador de lisis enfriado con hielo (Tris 25 mM, pH 7.4, 150 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, Triton X-100 al 1%, IGEPAL al 1%)

complementado con mezcla de inhibidor de proteasa. Los lisados se rotaron 20 min a 4°C y se centrifugaron a 15,000 x g a 4°C durante 10 min. La concentración de proteína se determinó usando el ensayo de proteína Pierce BCA de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se separaron entre 7.5 y 15 µg de proteína mediante electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida al 10% y se transfirieron a membrana de nitrocelulosa mediante electrotransferencia. Después del lavado, las membranas se bloquearon con Roti-Block durante 1 hora a temperatura ambiente y se incubaron durante la noche a 4 °C en Roti-Block con anticuerpo MBP (1:5000, LifeSpan BioSciences). Las membranas se lavaron 3 veces con PBS que contenía Tween al 0.1% y luego se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con un anticuerpo IgG de anti-ratón de cabra conjugado con peroxidasa de rábano picante en Roti-Block. Las proteínas inmunorreactivas se visualizaron mediante quimioluminiscencia usando el reactivo de detección de transferencia Western ECL Prime de Amersham Biosciences y se cuantificaron mediante densitometría usando el software Gelscan. Para normalizar para carga igual y la transferencia de proteínas, las membranas se reprobaron con un anticuerpo contra β-actina (1:2500, BioLegend; anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo de anticuerpo secundario (ABIN)). Los cambios en el nivel de expresión de MBP en presencia de compuestos de ensayo se compararon con la expresión de MBP en condiciones

de control.

El resultado de la adición de 1 μ M de compuesto **I-22** (6-cloro-N-[6-(difluorometoxi)-5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonamida) en la expresión de la mielina se muestra en la Figura 1 (n = 4, media y SD).

Descripción de las placas de fibra MBP/ensayo de maduración/mielinización de oligodendrocitos

La actividad de los compuestos de la presente invención también se puede probar en el ensayo de placa de fibra de la siguiente manera:

Las OPCs se siembran a 16,000-22,000 células por cm^2 en placas de fibra de 96 pocillos alineadas con Mimetix (compañía de Electrospining). Después de 2 días en medio de proliferación y 2 días en medio de Neurobasal libre de factor de crecimiento para inducir la diferenciación espontánea in vitro y la expresión de la proteína GPR17, se añaden compuestos de prueba de vehículo o antagonista/agonista inverso 1 μ M en medio de diferenciación terminal complementado con 0.20 ng/mL de triyodotironina y 10 ng/ml de factor neurotrófico ciliar durante 6 días, cambiando el medio después de 3 días. Luego, las células se fijan en paraformaldehído al 4%, seguido de lavados con PBS, permeabilización en TritonX-100 al 0.1% en PBS y se bloquean con suero de cabra al 10% y albúmina de suero bovino al 1% en solución salina amortiguada con fosfato. El anticuerpo MBP se

diluirá en amortiguador de bloqueo (1: 2000) y se incubará durante 1 hora a 37 °C. Las células se lavan de nuevo en PBS y se incuban 1 h con anticuerpos secundarios conjugados con Cy2 contra IgG de ratón (Millipore, 1: 500). Después de los lavados con PBS, las células se teñirán con 0.2 µg/mL de DAPI, se lavarán nuevamente y se montarán con Mowiol. Las imágenes fluorescentes se toman usando un microscopio Zeiss AxioObserver.Z1 con ApoTome Imaging System y un objetivo Plan-Apochromat 20x/0.8, con un filtro eGFP (excitación 470/40 nm; emisión 525/50 nm) y filtro DAPI (excitación 365 nm; emisión 445/50 nm). Al menos 15 áreas aleatorias para el control (medio de diferenciación terminal con DMSO al 0.1%) y para los compuestos de prueba se obtienen imágenes usando los mismos ajustes procesados con el software Zeiss ZEN2.3. Los cambios en el número de fibras mielinizadas se pueden informar por grupo de longitudes de fibra (0 a 40 µm, 41 a 60 µm, 61 a 80, 81 a 100, 101 a 120 y > 120 µm)) en ausencia o presencia de moduladores negativos de GPR17 descritos en este documento.

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