AGONISTAS DE GLP-1R Y USOS DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reclama el beneficio de la prioridad de la Solicitud de Patente Internacional Número PCT/CN2018/117047, presentada el 22 de noviembre de 2018, Todo el contenido de la solicitud mencionada anteriormente se incorpora aquí como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La diabetes es un importante problema de salud pública debido a su creciente prevalencia y los riesgos para la salud asociados. La enfermedad se caracteriza por niveles altos de glucosa en sangre como resultado de defectos en la producción de insulina, la acción de la insulina o ambos. Se reconocen dos formas principales de diabetes, tipo 1 y tipo 2, La diabetes tipo 1 (T1D) se desarrolla cuando el sistema inmunológico del cuerpo destruye las células beta pancreáticas, las únicas células del cuerpo que producen la hormona insulina que regula la glucosa en sangre. Para sobrevivir, las personas con diabetes tipo 1 deben recibir insulina mediante una inyección o una bomba. La diabetes mellitus tipo 2 (conocida generalmente como DM2) suele comenzar con resistencia a la insulina o cuando hay una producción insuficiente de insulina para mantener un nivel de glucosa aceptable.

Actualmente, se encuentran disponibles varios enfoques farmacológicos para tratar la hiperglucemia y, posteriormente, la DM2 (Hampp et al*., Use of Antidiabetic Drugs in the U.S., 2003-2012, Diabetes Care 37:* 1367-1374, 2014). Estos pueden agruparse en seis clases principales, cada una de las cuales actúa a través de un mecanismo primario diferente.

Secretogogos de insulina, que incluyen sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, glimepirida, gliburida), meglitinidas (por ejemplo, nateglidina, repaglinida), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, Sitagliptina, vildaglipina, alogliptina, dutogliptin, saxogliptin) y agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1R) (por ejemplo, liraglutida, albiglutida, exenatida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida), que potencian la secreción de insulina al actuar sobre las

células beta pancreáticas. Las sulfonilureas y las meglitinidas tienen una eficacia y tolerancia limitadas, provocan aumento de peso y a menudo inducen hipoglucemia. Los inhibidores de DPP-IV tienen una eficacia limitada. Los agonistas de GLP-1R comercializados son péptidos administrados por inyección subcutánea. La liraglutida también está aprobada para el tratamiento de la obesidad.

Se cree que las biguanidas (por ejemplo, metformina) actúan principalmente al disminuir la producción de glucosa hepática. Las biguanidas a menudo causan trastornos gastrointestinales y acidosis láctica, lo que limita aún más su uso.

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa) disminuyen la absorción intestinal de glucosa. Estos agentes a menudo causan alteraciones gastrointestinales.

Las tiazolidinedionas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona) actúan sobre un receptor específico (receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas) en el hígado, los músculos y los tejidos grasos. Regulan el metabolismo de los lípidos mejorando posteriormente la respuesta de estos tejidos a las acciones de la insulina. El uso frecuente de estos medicamentos puede conducir a un aumento de peso e inducir edema y anemia.

La insulina se usa en casos más severos, ya sea sola o en combinación con los agentes anteriores, y el uso frecuente también puede conducir a un aumento de peso y conlleva un riesgo de hipoglucemia.

Los inhibidores del cotransportador transportador ligado a glucosa-sodio 2 (SGLT2) (por ejemplo, Dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina) inhiben la reabsorción de glucosa en los riñones y, por lo tanto, reducen los niveles de glucosa en sangre. Esta clase emergente de fármacos puede estar asociada con cetoacidosis e infecciones del tracto urinario.

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

La obesidad es una enfermedad crónica que tiene una alta prevalencia en la sociedad moderna y está asociada con numerosos problemas médicos que incluyen hipertensión, hipercolesterolemia y enfermedad coronaria. Además, tiene una

alta correlación con la DM2 y la resistencia a la insulina, la última de las cuales generalmente se acompaña de hiperinsulinemia o hiperglucemia, o ambas. Además, la DM2 se asocia con un riesgo dos a cuatro veces mayor de enfermedad de las arterias coronarias. Actualmente, el único tratamiento que elimina la obesidad con alta eficacia es la cirugía bariátrica, pero este tratamiento es costoso y arriesgado. La intervención farmacológica es generalmente menos eficaz y se asocia con efectos secundarios.

Por tanto, existe la necesidad de una intervención farmacológica más eficaz con menos efectos secundarios y una administración conveniente.

Aunque la DM2 se asocia más comúnmente con la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, otras enfermedades asociadas con la DMT2 incluyen la resistencia a la insulina hepática, la intolerancia a la glucosa, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión, la hiperinsulinemia y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

NAFLD es la manifestación hepática del síndrome metabólico y es un espectro de enfermedades hepáticas que incluyen esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y, en última instancia, carcinoma hepatocelular. NAFLD y NASH se consideran las principales enfermedades del hígado graso, ya que representan la mayor proporción de personas con lípidos hepáticos elevados. La gravedad de NAFLD/NASH se basa en la presencia de lípidos, infiltrado de células inflamatorias, hinchazón de los hepatocitos y el grado de fibrosis. Aunque no todas las personas con esteatosis progresan a NASH, una parte sustancial sí lo hace.

El GLP-1 es una hormona incretina de 30 aminoácidos de longitud secretada por las células L en el intestino en respuesta a la ingestión de alimentos. Se ha demostrado que el GLP-1 estimula la secreción de insulina de una manera fisiológica y dependiente de la glucosa, disminuye la secreción de glucagón, inhibe el vaciado gástrico, disminuye el apetito y estimula la proliferación de células beta. En experimentos no clínicos, el GLP-1 promueve la competencia continua de las células beta estimulando la transcripción de genes importantes para la secreción de insulina dependiente de glucosa y promoviendo la neogénesis de las células beta (Meier et al., *Biodrugs*. 17 (2): 93-102, 2013).

En un individuo sano, el GLP-1 desempeña un papel importante en la regulación de los niveles de glucosa en sangre posprandial al estimular la secreción de

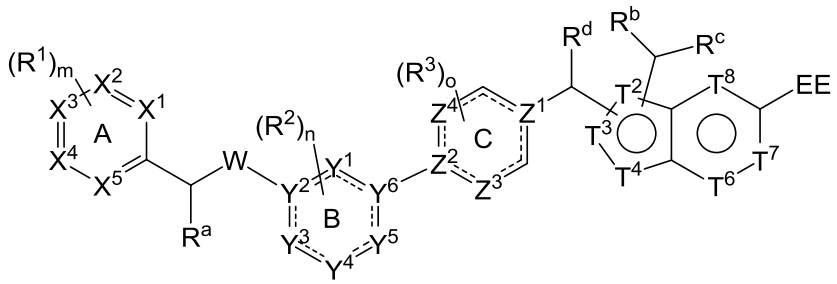
insulina dependiente de glucosa por el páncreas, lo que da como resultado un aumento de la absorción de glucosa en la periferia. El GLP-1 también suprime la secreción de glucagón, lo que conduce a una reducción de la producción de glucosa hepática. Además, el GLP-1 retrasa el vaciamiento gástrico y ralentiza la motilidad del intestino delgado retrasando la absorción de alimentos. En personas con DM2, el aumento posprandial normal de GLP-1 está ausente o reducido (Vilsboll *et al., Diabetes.* 50: 609-613, 2001).

Hoist (*Physiol. Rev.87*: 1409, 2007) y Meier (*Nat. Rev. Endocrinol.* 8: 728, 2012) describen que los agonistas del receptor de GLP-1, como GLP-1, liraglutida y exendina-4, tienen 3 principales actividades farmacológicas para mejorar el control glucémico en pacientes con DM2 mediante la reducción de la glucosa en ayunas y posprandial (FPG y PPG): (i) aumento de la secreción de insulina dependiente de glucosa (mejora en la primera y segunda fase), (ii) actividad supresora del glucagón en condiciones hiperglucémicas, (iii) retraso de la tasa de vaciado gástrico que resulta en un retraso en la absorción de glucosa derivada de la comida.

Sigue existiendo la necesidad de una prevención y/o tratamiento de fácil administración para enfermedades cardiometabólicas y asociadas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En una primera modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



(I),

o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$\cdots\cdots$ indica un enlace sencillo o un enlace doble;

X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 se seleccionan cada uno independientemente de N y

CH; en donde no más de tres de X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 son N y en donde el anillo A no contiene 3 átomos de nitrógeno en el anillo en 3 posiciones contiguas;

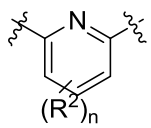
W se selecciona entre O, S, CR^5R^6, y $NR^{5'}$;

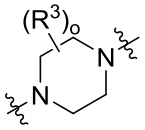
Y^1, Y^3, Y^4, e Y^5 se seleccionan cada uno independientemente de N, NH, CH y CH_2;

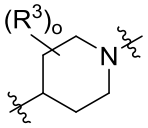
Y^2 e Y^6 se seleccionan cada uno independientemente de N, C o CH;

en donde no hay más de 3 átomos de nitrógeno en el anillo en el anillo B y en donde el anillo B no contiene 3 átomos de nitrógeno en el anillo en 3 posiciones contiguas;

Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente de N, C y CH; en donde al menos uno de Z^1 y Z^2 es N; Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, CH, CH_2, CH=CH, CH_2CH_2, CH_2CH y $CHCH_2$; en donde el anillo C no contiene más de dos dobles enlaces;

siempre que cuando el anillo B sea 

entonces (1) W no sea O, y/o (2) el anillo C no sea 

y/o (3) el anillo C no sea 

en donde Z^1 sea N, y/o (4) el anillo A no es fenilo;

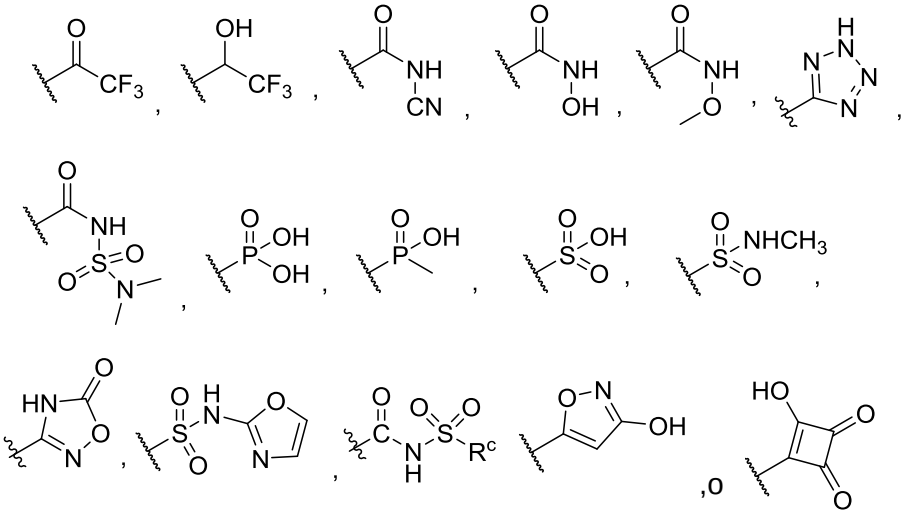
donde:

T^2, T^3 y T^4 se seleccionan cada uno independientemente de N, NR^4, O, S, C y CR^4;

T^6, T^7 y T^8 se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^4;

en donde no más de 4 de T^2, T^3, T^4, T^6, T^7 y T^8 se seleccionan entre N, O y S;

EE es –COOH o un sustituto del grupo carboxílico, opcionalmente, el sustituto del grupo carboxílico es:



R^a se selecciona de hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^a o en el grupo representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y $NR^{5'}R^{6'}$;

R^b se selecciona de hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^b está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado

por R^b o en el grupo representado por R^b está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y $NR^{5'}R^{6'}$;

R^c se selecciona de hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^c está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^c o en el grupo representado por R^c está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN y $NR^{5'}R^{6'}$;

R^d se selecciona de hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^d está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^d o en el grupo representado por R^d está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6 o alquinilo C_1-C_6 representado por R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre

halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3,); y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^1 o en el grupo representado por R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3); y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^2 o en el grupo representado por R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3); y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^3 o en el grupo representado por R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido

con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^4 es H, deuterio, halógeno, OH, -CN, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o $NR^{5'}R^{6'}$, en donde el alquilo C_1-C_6 y el alcoxi C_1-C_6 representado por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3 y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3);

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6 o alquinilo C_1-C_6 representado por R^5 o R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3); y donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^5 o R^6 o en el grupo representado por R^5 o R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3), y $NR^{5'}R^{6'}$.

$R^{5'}$y $R^{6'}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, deuterio y alquilo C1-C6;

en donde opcionalmente dos R^1; dos R^2; dos R^3; dos R^4; R^1 y R^2; R^2 y R^3; R^a y R^1; R^a y R^2; R^1 y cualquiera de R^5, $R^{5'}$ (en el grupo representado por W) o R^6; R^a y cualquiera de R^5, $R^{5'}$ (en el grupo representado por W) o R^6; R^2 y cualquiera de R^5, $R^{5'}$ (en el grupo representado por W) o R^6; R^5 y R^6; cualquiera de los dos grupos seleccionados entre R^c, R^d, R^e y R^f; o R^4 y cualquiera de R^c, R^d, R^e y R^f; tomados junto con su respectivo carbono intermedio o heteroátomo(s), forman fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 4-8 miembros o heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4-8 miembros, cada uno de los

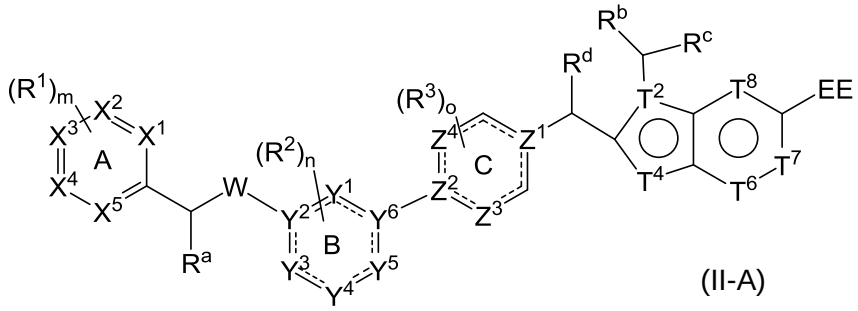
cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -OH, CF_3, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -NH_2, -NH-alquilo C_1-C_6, -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, oxo y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado, en donde el alquilo C_1-C_6 y el alcoxi C_1-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3;

m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4,

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5, y

o es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5,

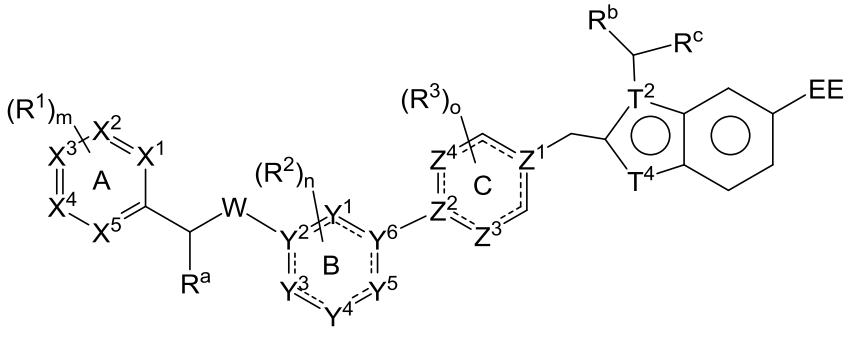
En una segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera modalidad, en donde el compuesto está representado por la fórmula estructural (II-A):



(II-A)

o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^d es H, F, CH_3 o CF_3, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera modalidad.

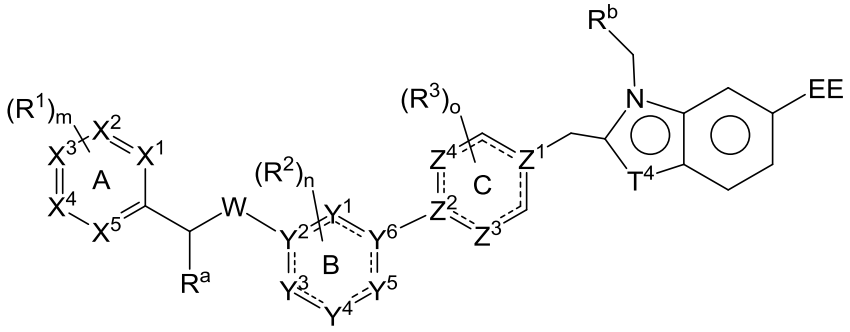
En una tercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera o segunda modalidad, en donde el compuesto está representado por la fórmula estructural (III-A):



(III-A),

o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde T^2 es N y T^4 es N o CR^4, en donde R^4 es H, halógeno, OH, CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3; o T^2 es C y T^4 es NR^4, en donde R^4 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera o segunda modalidad.

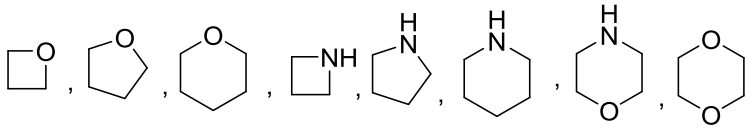
En una cuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda o tercera modalidad, en donde el compuesto está representado por la fórmula estructural (IV-A):



(IV-A)

o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde T^4 es N o CH; y R^a es H, CH_3 o CF_3; o R^a, R^1 y X^5, tomados junto con sus respectivos carbonos intermedios, forman cicloalquenilo de 5-7 miembros o monoheterociclilo parcialmente saturado de 5-7 miembros, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda o tercera modalidad.

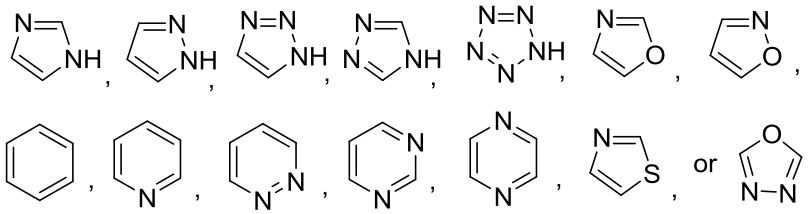
En una quinta modalidades, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera o cuarta modalidades, en donde R^b es



en donde R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre oxo, CN, F, Cl, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3, en donde el alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 en el grupo representado por R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3, en donde el resto de las

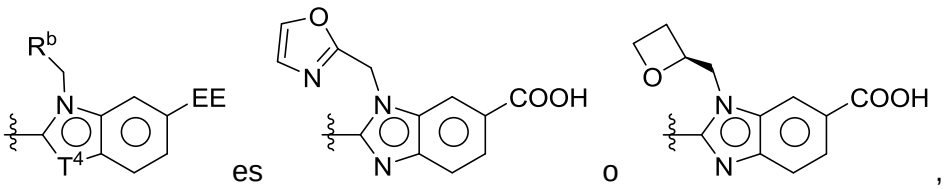
variables son como se definen en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una sexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad, en donde R^b es



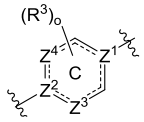
en donde R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre halógeno, OH, $NR^{5'}R^{6'}$, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3, en donde el alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 en el grupo representado por R^b es opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una séptima modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la cuarta modalidad, en donde

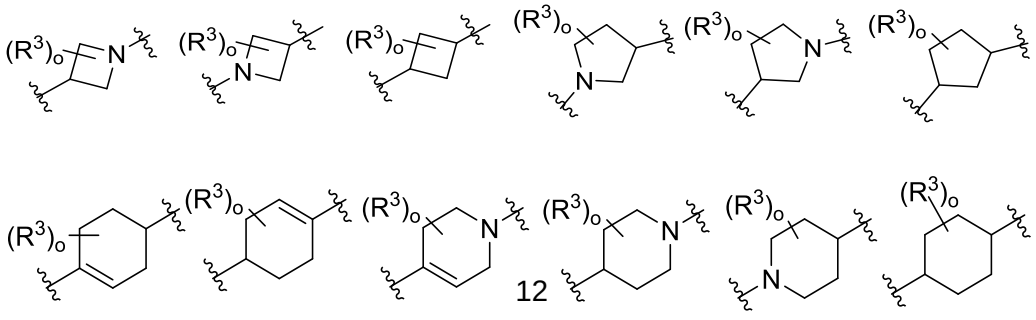


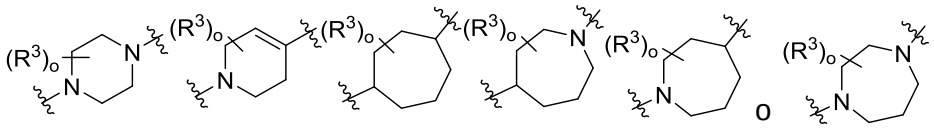
en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una octava modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad, en donde



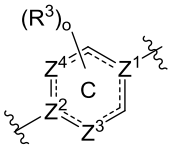
es



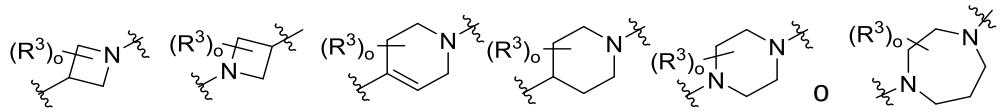


en donde R^3 es halógeno, CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o $NR^{5'}R^{6'}$; y o es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

En una novena modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad, en donde

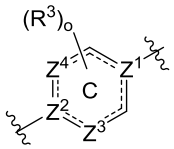


es

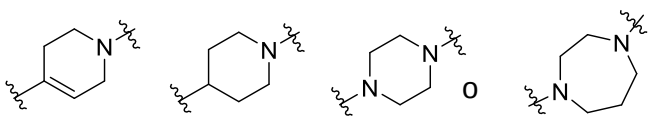


en donde el resto de las variables son como se define en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava modalidad.

En una décima modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena modalidad, en donde

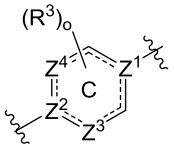


es

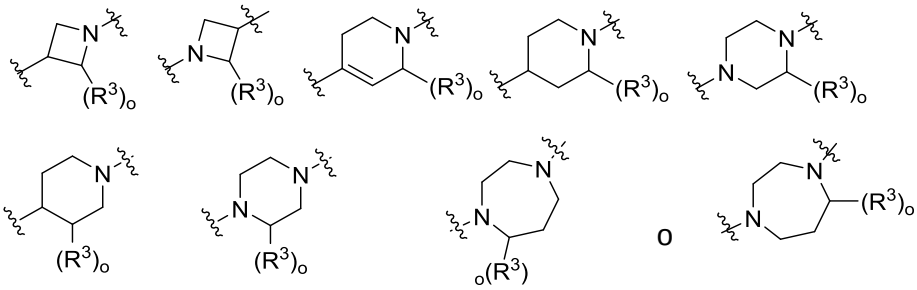


cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de halógeno, CN y oxo; o dos grupos R^3 tomados junto con el anillo C, forman heterocicleno puenteado (C_5-C_8) o cicloalquileno puenteado (C_5-C_8), en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena modalidad.

En una undécima modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena modalidad, en donde

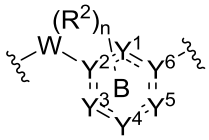


es

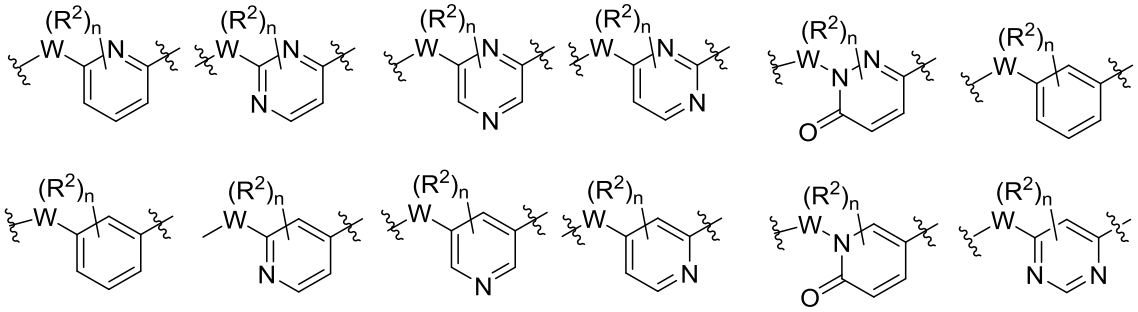


en donde R^3 es halógeno, CN, oxo, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, o CH_2CF_3; y o es 0 o 1, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena modalidad.

En una duodécima modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima o undécima modalidad, en donde

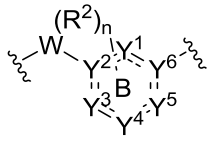


es

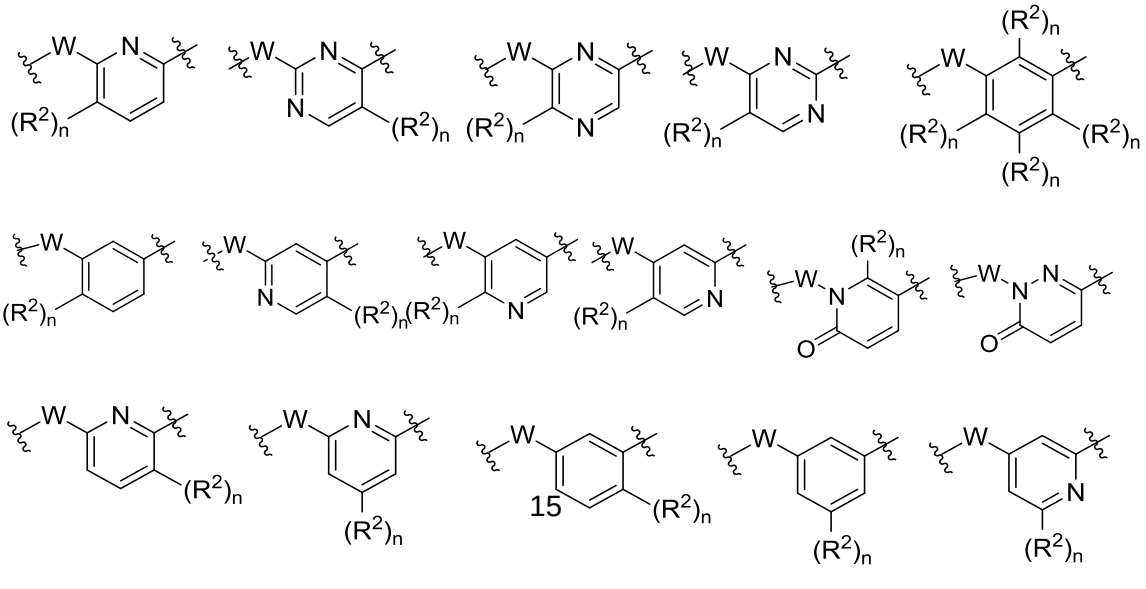


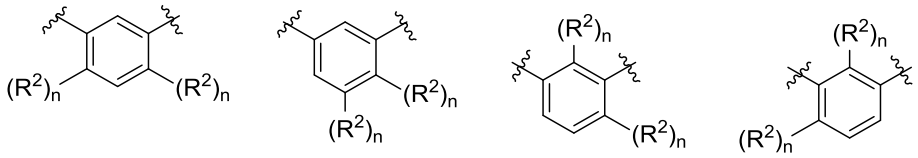
en donde cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2; y n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima o undécima modalidad.

En una decimotercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima o duodécima modalidad, en donde



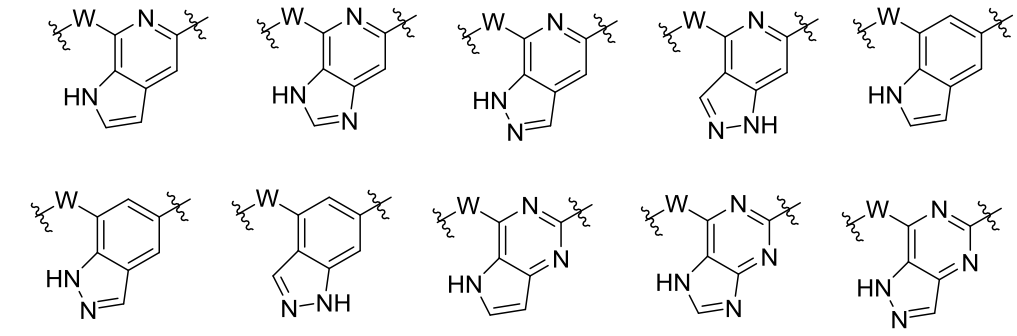
es

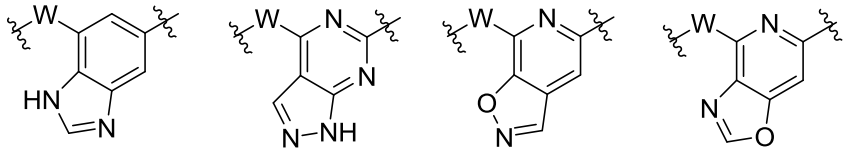


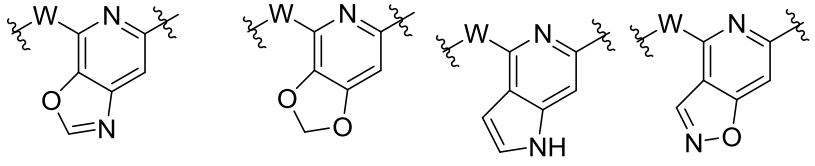


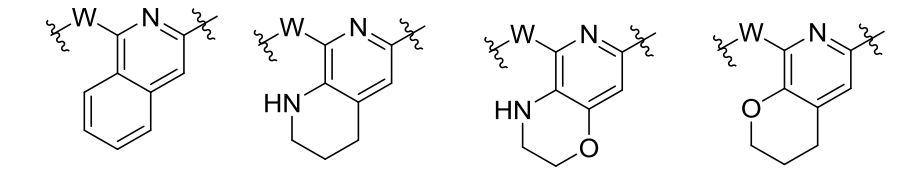
en donde R^2 es halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2, n es 0 o 1, y no más de dos R^2 están unidos al anillo B, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima o duodécima modalidad.

En una decimocuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la duodécima modalidad, en donde dos grupos R^2 junto con el anillo B forman una estructura bicíclica:





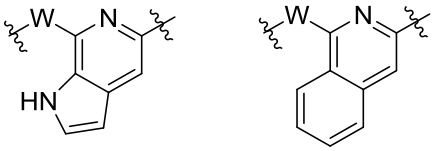




cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos

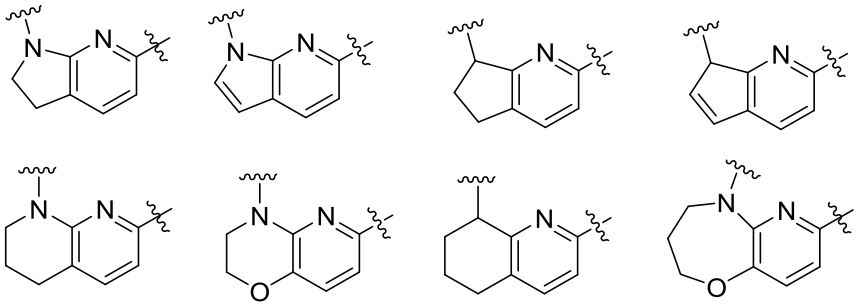
seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, -NH_2, -NHalquilo C_1-C_2 y -N (alquilo C_1-C_2)$_2$, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima o duodécima modalidad.

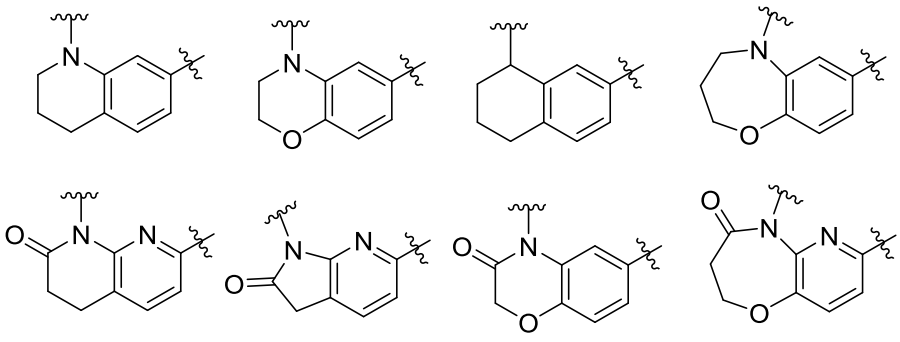
En una decimoquinta modalidad, la invención proporciona un compuesto según la decimocuarta modalidad, en donde dos grupos R^2 junto con el anillo B forman una estructura bicíclica:



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima o duodécima modalidad.

En una decimosexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la duodécima modalidad, en donde W y el anillo B forman una es

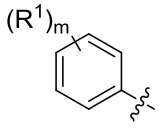




cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos

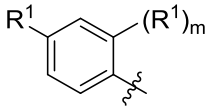
seleccionados de halógeno, oxo, CN, CF_3, $-NH_2$, -NH-alquilo C_1-C_2 y -N(alquilo C_1-C_2)$_2$, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima o duodécima modalidad.

En una decimoséptima modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta modalidad, en donde el anillo A es

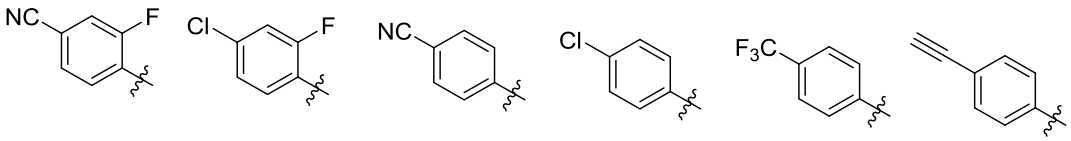


, cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, CF_3, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, $-NH_2$, -NH-alquilo C_1-C_2, -N(alquilo C_1-C_2)$_2$, y alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con ciclopropano; y m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta modalidad.

En una decimoctava modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta o decimoséptima modalidad, en donde el anillo A es



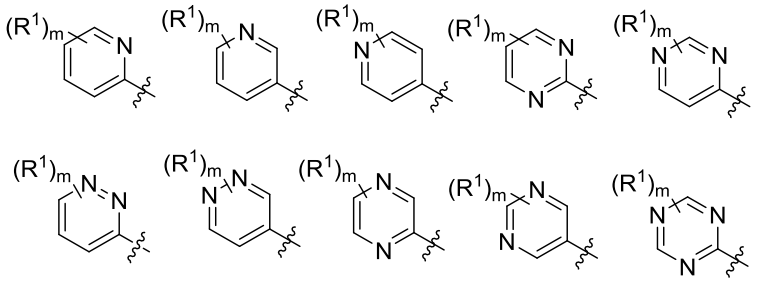
y m es 0 o 1, y R^1 es halógeno, CN, CH_3, CF_3, OH o alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con ciclopropano; preferiblemente el anillo A es



en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta o decimoséptima modalidad.

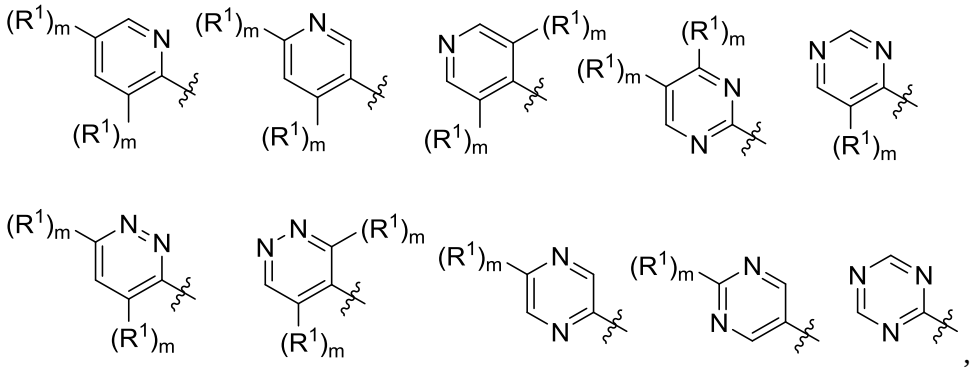
En una decimonovena modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta,

séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta modalidad, en donde el anillo A es



cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, CF_3, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, -NH_2, -NH-alquilo C_1-C_2, -N(alquilo C_1-C_2)$_2$ y alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con ciclopropano; y m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta modalidad.

En una vigésima modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la decimonovena modalidad, en donde el anillo A es



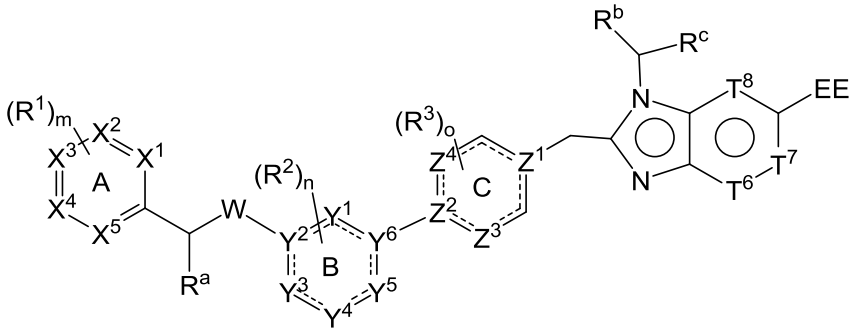
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, OH, CN, C=CH, CH_3 o CF_3, m es 0 o 1, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta o decimonovena modalidad.

En una vigésima primera modalidad, la invención proporciona un

compuesto de acuerdo con cualquiera de la primera a la decimoquinta y de la decimoséptima a la vigésima modalidad, en donde W es O, NH o CH_2, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena o vigésima modalidad.

En una vigésima segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de la primera a la vigésima modalidades, en donde R^1 se selecciona de halógeno, CN, CH_3, CF_3 y C≡CH, en donde el resto de las variables son como se definen. en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima o vigésima primera modalidad.

En una vigésima tercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera modalidad, en donde el compuesto está representado por la fórmula estructural (I'):



(I')

o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

------ indica un enlace sencillo o un enlace doble;

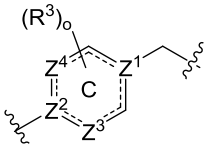
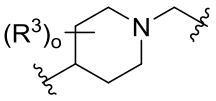
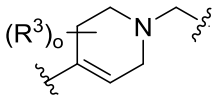
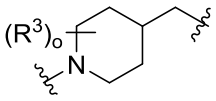
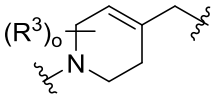
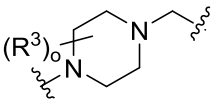
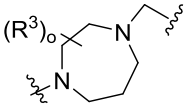
X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 se seleccionan cada uno independientemente de N y CH; en donde no más de tres de X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 son N y el anillo A no contiene 3 átomos de nitrógeno en el anillo en 3 posiciones contiguas;

W se selecciona entre O, $CR^{5'}R^{6'}$y $NR^{5'}$;

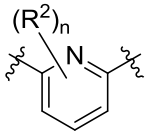
Y^1, Y^3, Y^4 e Y^5 se seleccionan cada uno independientemente de N, NH, CH y CH_2;

Y^2 e Y^6 se seleccionan cada uno independientemente de N, C o CH;

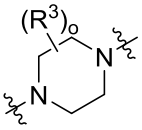
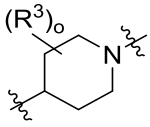
en donde no hay más de 3 átomos de nitrógeno en el anillo en el anillo B y en donde el anillo B no contiene 3 átomos de nitrógeno en el anillo en 3 posiciones contiguas;

es        ;

siempre que cuando el anillo B sea



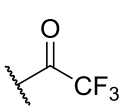
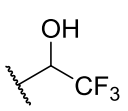
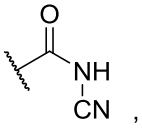
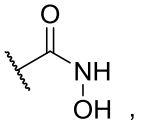
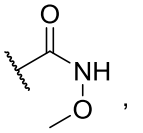
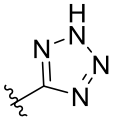
entonces (1) W no sea O, y/o (2) el anillo C no lo sea

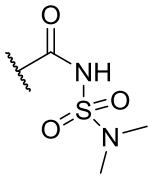
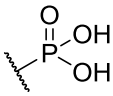
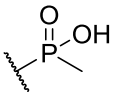
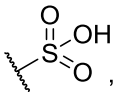
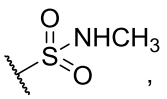
 y/o (3) el anillo C no sea 

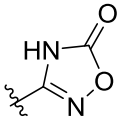
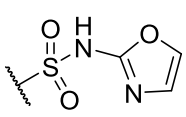
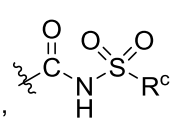
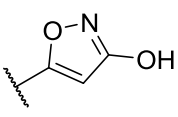
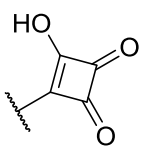
en donde Z1 sea N, y/o (4) el anillo A no es fenilo;

T^6, T^7 y T^8 se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^4; y no más de 2 de T^6, T^7 y T^8 se seleccionan de N;

EE es –COOH,

    ,o 

R^a se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6,

$NR^{5'}R^{6'}$, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN y OH;

R^b es heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^b está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 y haloalcoxi C_1-C_3;

R^c es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6,

alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 4-6 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6 o alquinilo C_1-C_6 representado por R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, CN, OH y cicloalquilo C_3-C_6; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^1 o en el grupo representado por R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, hidroxialcoxi C_1-C_3 y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, oxo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, oxo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6,

alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; y/o

dos R^3 tomados junto con el Anillo C, forman heterociclilo con puente de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6;

cada R^4 es independientemente H, halógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno;

$R^{5'}$ y R6' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

en donde opcionalmente dos R^1; dos R^2; dos R^3; R^a y R^1; R^a y R^2; R^1 y

$R^{5'}$; R^2 y $R^{5'}$; tomados junto con su respectivo carbono intermedio o heteroátomo(s), forman fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 4-6 miembros o heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -OH,

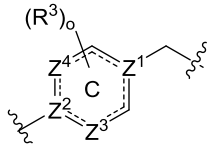
alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 y $NR^{5'}R^{6'}$;

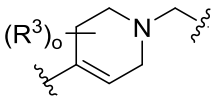
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

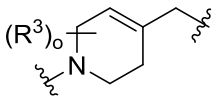
n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

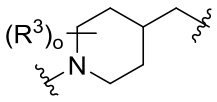
o es 0, 1, 2, 3 o 4, en donde el resto de las variables son como se definen en la primera modalidad.

En una vigésima cuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda o vigésima tercera (por ejemplo, vigésima tercera) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde



es


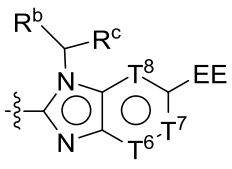
,


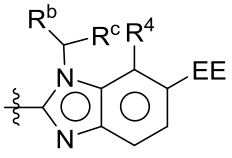
, o


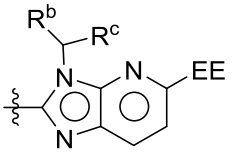
,

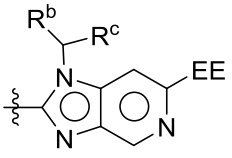
en donde R^3 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4; y o es 0, 1 o 2,

En una vigésima quinta modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera o vigésima cuarta (por ejemplo, vigésima tercera o vigésima cuarta) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde



es


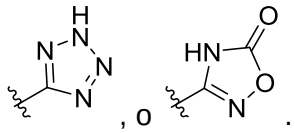
,


, o


,

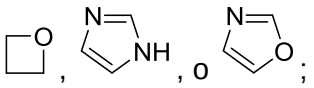
en donde R^4 es H o halógeno, preferiblemente H o F.

En una vigésima sexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta o vigésima quinta (por ejemplo, vigésima tercera, vigésima cuarta o vigésima quinta) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato, o hidrato del mismo, en donde EE es -COOH, -C(O)NHOH, $-C(O)NHSO_2CH_3$, $-C(O)NHSO_2CF_3$,


, o

.

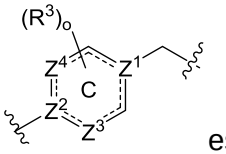
En una vigésima séptima modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta o vigésima sexta (por ejemplo, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta o vigésima sexta) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^b es

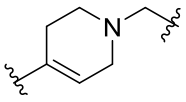

;

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_3; y R^c es H o alquilo C_1-C_3,

En una vigésima octava modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima

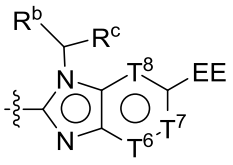
quinta, vigésima sexta o vigésima séptima (por ejemplo, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, o vigésima séptima) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

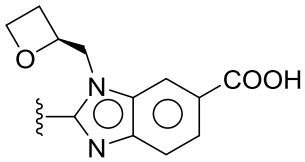


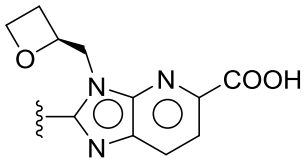
es


.

En una vigésima novena modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima o vigésima octava (por ejemplo, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima o vigésima octava) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde



es


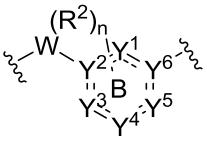
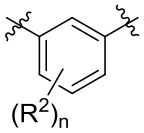
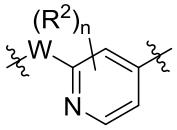
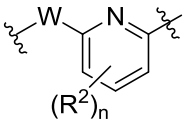
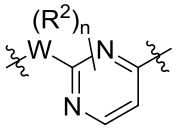
o


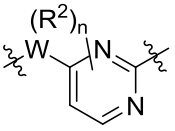
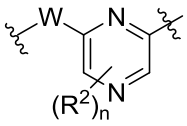
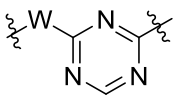
.

En una trigésima modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava o vigésima novena (por ejemplo, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava o vigésima novena) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es O, NH o CH_2, y R^a es H.

En una trigésima primera modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta,

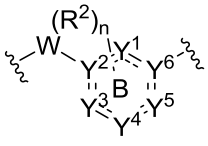
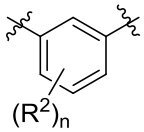
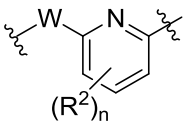
séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena o trigésima (por ejemplo, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena o trigésima) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde


es  ,  ,  ,  ,

 , o  ,  ,

en donde R^2 es halógeno; n es 0, 1 o 2,

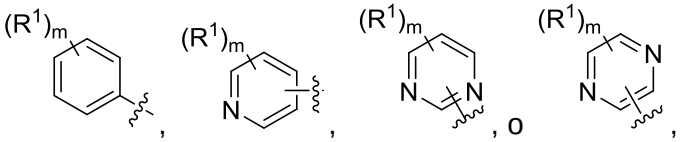
En una trigésima segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena, trigésima o trigésima primera (por ejemplo, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena, trigésima o trigésima primera) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde


es  , o  ;

R^2 es F; y n es 0, 1 o 2,

En una trigésima tercera modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena, trigésima, trigésimo primera o trigésimo segunda (por ejemplo, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena, trigésima, trigésima primera o trigésima segunda) modalidad, o una

sal, estereoisómero farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, en donde el anillo A es



cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con ciclopropilo,

heteroarilo de 5-6 miembros (en donde el heteroátomo del anillo es nitrógeno) opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4; y/o

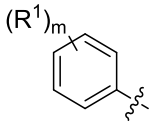
dos R^1, tomados junto con sus respectivos átomos de carbono intermedios, forman heterociclilo de 4-7 miembros (en donde el heteroátomo del anillo es nitrógeno y/u oxígeno) opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4; y

m es 0, 1, 2 o 3,

En una trigésima cuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda o trigésima tercera (por ejemplo, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda o trigésima tercera) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es O.

En una trigésima quinta modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena, trigésima, trigésima primera, trigésimo segunda, trigésima tercera o trigésima cuarta

(por ejemplo, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera o trigésima cuarta) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es



cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, imidazolilo, triazolilo, piridilo y alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con ciclopropilo; y m es 0, 1 o 2,

En una trigésima sexta modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésimo tercera, trigésima cuarta o trigésima quinta (por ejemplo, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésima novena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta o trigésima quinta) modalidad, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona entre halógeno y CN.

En una trigésima séptima modalidad, el compuesto, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de los compuestos descritos en los ejemplos y el cuadro 1,

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades primera a trigésima séptima, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar enfermedades cardiometabólicas y asociadas que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera

de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades primera a vigésima segunda, en donde la enfermedad es DT1, T2DM, prediabetes, DT1 idiopática (Tipo 1b), LADA (diabetes autoinmune latente en adultos), EOD (T2DM de inicio temprano), YOAD (diabetes atípica de inicio en la juventud), MODY (diabetes de inicio en la madurez del jóvenes), diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal, retinopatía diabética, disfunción de los adipocitos, deposición adiposa visceral, apnea del sueño, obesidad (que incluyen la obesidad hipotalámica y la obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), trastornos alimentarios (que incluyen el síndrome de atracones, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl), aumento de peso por el uso de otros agentes (por ejemplo, por el uso de esteroides y antipsicóticos), ansia excesiva de azúcar, dislipidemia (que incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL alto y colesterol HDL bajo), ansia excesiva de azúcar, dislipidemia, hiperinsulinemia, EHGNA (que incluyen enfermedades relacionadas como esteatosis, EHNA, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), EHNA, fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluyen la enfermedad de las arterias coronarias), enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática, hipertensión pulmonar, restenosis después de angioplastia, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, ataques isquémicos transitorios, restenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, alteraciones de la glucemia en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, psoriasis, pie ulceraciones, colitis ulcerosa, lipoproteinemia hiper apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro

cognitivo, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, prevención o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y tratamiento de la adicción (por ejemplo, alcohol y/o abuso de drogas).

En un aspecto adicional, la invención incluye el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades primera a vigésima segunda en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que lo necesita con enfermedades cardiometabólicas y asociadas, en donde la enfermedad es DT1, T2DM, prediabetes, DT1 idiopática (Tipo 1b), LADA (diabetes autoinmune latente en adultos), EOD (T2DM de inicio temprano), YOAD (diabetes atípica de inicio en la juventud), MODY (diabetes de inicio en la madurez del joven), diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal, retinopatía diabética, disfunción de los adipocitos, deposición adiposa visceral, apnea del sueño, obesidad (que incluyen la obesidad hipotalámica y la obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), trastornos alimentarios (que incluyen el síndrome de atracones, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl), aumento de peso por el uso de otros agentes (por ejemplo, por el uso de esteroides y antipsicóticos), deseo excesivo de azúcar, dislipidemia (que incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL alto y colesterol HDL bajo), deseo excesivo de azúcar, dislipidemia, hiperinsulinemia, NAFLD (que incluyen enfermedades relacionadas como esteatosis, NASH, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), NASH, fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluyen la enfermedad de las arterias coronarias), enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), accidente cerebrovascular, ictus hemorrágico, ictus isquémico, traumatismo craneoencefálico, hipertensión pulmonar, restenosis después de angioplastia, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica,

degeneración macular, catarata, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, ataques isquémicos transitorios, reestenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, alteraciones de la glucemia en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, psoriasis, pie ulceraciones, colitis ulcerosa, lipoproteinemia hiper apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, prevención o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y tratamiento de la adicción (por ejemplo, alcohol y/o abuso de drogas).

Debe entenderse que cualquier modalidad de la invención, que incluyen las descritas solo en los Ejemplos o reivindicaciones, o solo en una sección de la especificación, puede combinarse con una o más modalidades adicionales de la invención, en la medida en que tales combinaciones no se nieguen expresamente o sean inapropiadas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1A y 1B muestran curvas de dosis-respuesta para el ensayo de reclutamiento de GLP-1R/β-arrestina usando ciertos compuestos de la invención y GLP-1 (7-37) como control. El eje vertical representa los efectos relativos de los compuestos de prueba normalizados al porcentaje de efecto del ligando natural GLP-1 (7-37). La Figura 1A compara los compuestos 1, 10, 11, 19 y 35 con GLP-1 (7-37). Los dos paneles de la Figura 1B compare los compuestos 225, 237 y 239 (panel izquierdo) y 236 y 238 (panel derecho) con GLP-1 (7-37).

Las Figuras 2A y 2B muestran curvas de dosis-respuesta para el ensayo de internalización de GLP-1R/β-Arrestin usando ciertos compuestos de la invención y GLP-1 (7-37) como control. El eje vertical representa los efectos relativos de los compuestos de prueba normalizados al porcentaje de efecto del ligando natural GLP-1 (7-37). Los dos paneles de la Figura 2A compare los compuestos 19 y 28 (panel izquierdo) y los compuestos 9, 33 y 35 (panel derecho), respectivamente, con GLP-1 (7-37). Los tres paneles de la Figura 2B compare los compuestos 221, 222 y 225 (panel izquierdo), 224 y 239 (panel central) y 236 (panel derecho),

respectivamente, con GLP-1 (7-37).

Las Figuras 3 y 4 muestran las respuestas en el tiempo de la interacción GLP-1R y β-arrestina2 medida por el ensayo NanoBit, en presencia de las diferentes concentraciones indicadas (diluciones seriadas de 4 veces) de péptido GLP-1 (7-37) (natural agonista de GLP-1R), así como dos compuestos representativos de la presente solicitud (es decir, los compuestos 19 y 35). Las curvas negras son para el Compuesto 35, Es evidente que los compuestos de la invención se comportaron de manera diferente al agonista peptídico natural GLP-1,

Las Figuras 5A-5C muestran las respuestas del curso temporal del ensayo NanoBit tanto para GLP-1 (7-37) como para el Compuesto 19, 10 o 35, respectivamente, a diferentes concentraciones de compuesto.

La Figura 6 muestra las curvas de dosis-respuesta de la interacción de GLP-1R y β-arrestina2 medida por el ensayo NanoBit, en presencia de diferentes puntos de tiempo indicados (es decir, 0, 15, 30, 60, 120, 210 y 300 segundos) Péptido GLP-1 (agonista natural de GLP-1R), así como tres compuestos representativos de la presente solicitud (es decir, compuestos 10, 19 y 35). Arbitrariamente, se eligió t = 6 min (300 s) para la determinación de la EC_{50} de respuesta a la dosis. Alternativamente, se puede realizar un análisis/informe de datos para obtener valores de EC_{50} cuando los compuestos alcanzan las señales máximas en aproximadamente 450-500 segundos (~ 8 min).

Las Figuras 7A-7B muestran curvas de dosis-respuesta para el ensayo GLP-1R/β-Arrestin NanoBit usando ciertos compuestos de la invención y GLP-1 (7-37) como control. El eje vertical representa los efectos relativos de los compuestos de prueba normalizados al porcentaje de efecto del ligando natural GLP-1 (7-37). Los dos paneles de la Figura 7A compare los Compuestos 19 y 35 con lecturas de GLP-1 (7-37) a los 3 min y 5 min, respectivamente. Los dos paneles de la Figura 7B compare el Compuesto 10 con lecturas de GLP-1 (7-37) a los 3 min y 5 min, respectivamente.

Las Figuras 8A-8F muestran una propiedad farmacocinética (PK) favorable de los compuestos objeto, en comparación con un compuesto de control ("Compuesto 418"), en forma de concentración plasmática media sustancialmente constante - perfiles de tiempo para los Compuestos 19 (Dosis 1) (Figura 8A), 28 (dosis 1) (Figura 8B), 29 (Dosis 2) (Figura 8C), 225 (Dosis 2) (Figura 8D), compuestos 19 (Dosis 2) (Figura 8E) y compuestos 418 (Dosis 2) (Figura 8F), respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

1, Información general

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, fórmulas I, II-A, III-A y IV-A).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, fórmulas I, II-A, III-A y IV-A), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable, o hidrato del mismo, como se define en cualquiera de las modalidades descritas aquí, en una mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, fórmulas I, II-A, III-A y IV-A), o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las modalidades descritas aquí, para su uso como medicamento.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, fórmulas I, II-A, III-A y IV-A), o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las modalidades descritas aquí, para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiometabólicas y asociadas discutidas aquí, que incluyen DM2, prediabetes, NASH y enfermedad cardiovascular.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad para la que está indicado un agonista de GLP-1R, en un sujeto que necesita tal prevención y/o tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, fórmulas I, II-A, III-A y IV-A), o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las modalidades descritas aquí.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, fórmulas I, II-A, III-A y IV-A), o una sal, estereoisómero, solvato, o hidrato del mismo, como se define en

cualquiera de las modalidades descritas aquí, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección para la que está indicado un agonista del GLP-1R.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, fórmulas I, II-A, III-A y IV-A), o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las modalidades descritas aquí, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un agonista de GLP-1R.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un agonista del GLP-1R, que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, Fórmulas I, II-A, III-A y IV-A), o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las modalidades descritas aquí.

Cada Ejemplo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede reivindicarse individualmente o agruparse en cualquier combinación con cualquier número de todas y cada una de las modalidades descritas aquí.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, fórmulas I, II-A, III-A y IV-A), o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las modalidades descritas aquí, para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiometabólicas y asociadas discutidas aquí, que incluyen DM2, prediabetes, NASH y enfermedades cardiovasculares.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, fórmulas I, II-A, III-A y IV-A), o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las modalidades descritas aquí, para su uso en el tratamiento y/o tratamiento de enfermedades cardiometabólicas y asociadas, que incluye la diabetes (DT1 y/o DT2, que incluye la prediabetes), DT1 idiopática (Tipo 1b), autoinmune latente diabetes en adultos (LADA), DM2 de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes de inicio en la madurez de

los jóvenes (MODY), diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal (por ejemplo, trastorno renal agudo, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales), retinopatía diabética, disfunción de los adipocitos, depósito de tejido adiposo visceral, apnea del sueño, obesidad (que incluye la obesidad hipotalámica y la obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), trastornos alimentarios (que incluyen el síndrome de atracones, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica como Síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl), aumento de peso por el uso de otros agentes (por ejemplo, por el uso de esteroides y antipsicóticos), deseo excesivo de azúcar, dislipidemia (que incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL alto y colesterol HDL bajo), hiperinsulinemia, EHGNA (que incluyen enfermedades relacionadas como esteatosis, EHNA, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluye la enfermedad de las arterias coronarias), enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática, hipertensión pulmonar, restenosis después de angioplastia, claudicación intermitente lipemia prandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, degeneración macular, catarata, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, ataques isquémicos transitorios, restenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, alteraciones de la glucemia en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conectivo, psoriasis, ulceraciones del pie, colitis ulcerosa, lipoproteinemia hiper apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, alteración de la cognición, enfermedad inflamatoria intestinal, corta síndrome del intestino, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, prevención o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y tratamiento de la adicción (por ejemplo, abuso de alcohol y/o drogas).

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es obesidad,

trastornos alimentarios, aumento de peso por el uso de otros agentes, deseo excesivo de azúcar y dislipidemia.

En determinadas formas de modalidad, la enfermedad o trastorno es la obesidad.

En determinadas formas de modalidad, la enfermedad o trastorno es prediabetes.

En determinadas formas de modalidad, la enfermedad o trastorno es T2DM.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es NASH.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es NAFLD.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad cardiovescular, como hipertensión.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para mejorar o estimular la señalización de AMPc mediada por GLP-1R con reclutamiento reducido de β-arrestina/arrestina-2, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (por ejemplo, Fórmulas I, II -A, III-A y IV-A), o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las modalidades descritas aquí. Esto se basa en parte en el sorprendente hallazgo de que los compuestos de la invención, aunque son agonistas completos de la señalización de AMPc mediada por GLP-1R, son agonistas parciales del reclutamiento de β-arrestina para GLP-1R activado, en comparación con el ligando GLP-1 GLP-1R natural, porque el reclutamiento máximo de β-arrestina para GLP-1R activado por los compuestos de la invención es menor que el reclutamiento máximo de β-arrestina por GLP-1, Dichos agonistas parciales y/o sesgados de GLP-1R para la señalización de cAMP pueden proporcionar una actividad de señalización de cAMP más sostenida para una mejor eficacia y menores efectos secundarios.

Por tanto, el método de la invención puede usarse ventajosamente para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas aquí, como la diabetes de tipo II (T2D) y enfermedades relacionadas.

En determinadas modalidades, el tratamiento provoca un beneficio glucémico sin un aumento concomitante, o al menos un aumento reducido, de un efecto secundario GI como náuseas, vómitos o diarrea. En determinadas modalidades, el tratamiento tiene una mayor tolerabilidad en comparación con un tratamiento de

control que tiene un reclutamiento de β-arrestina normal o mejorado (tal como el reclutamiento de β-arrestina por GLP-1).

2, Definiciones

El término "alquilo", como se usa aquí, significa un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de fórmula -$C_nH_{(2n+1)}$. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metil-propilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo y hexilo.

El término "alquileno", como se usa aquí, significa un grupo hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de fórmula -C_nH_{2n-}. Los ejemplos no limitantes incluyen etileno y propileno.

El término "cicloalquilo", como se usa aquí, significa un grupo hidrocarbonado cíclico que contiene al menos tres átomos de carbono (por ejemplo, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, o C_{3-8} o C_{3-6}). El cicloalquilo puede estar (completamente) saturado o parcialmente saturado (es decir, no aromático, por ejemplo, cicloalquenilo o cicloalquinilo) y puede contener uno o más dobles enlaces carbono-carbono.

Un cicloalquilo completamente saturado tiene la fórmula $C_nH_{(2n-1)}$. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "halógeno", como se usa aquí, se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

El término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo cicloalquilo de 3-12 miembros (completamente saturado o parcialmente saturado, por ejemplo, heterocicloalquenilo), como los definidos anteriormente, en donde uno o más (por ejemplo, uno a cuatro) del (los) átomo(s) de carbono del anillo ha sido reemplazado con un grupo seleccionado de -O-, -S- o -N-, en donde el nitrógeno puede proporcionar un punto de unión o puede estar sustituido como se proporciona en cada modalidad. Cuando el nitrógeno proporciona un punto de unión, un dibujo estructural de un heterocicloalquilo tendría un hidrógeno en dicho nitrógeno.

Generalmente, el cicloalquilo o el heterocicloalquilo/heterociclilo puede estar sin sustituir, o estar sustituido con uno o más sustituyentes según lo permita la valencia, en donde los sustituyentes pueden seleccionarse independientemente de varios grupos tales como oxo, -CN, halógeno, alquilo y alcoxilo, opcionalmente, la

sustitución de alquilo puede estar además sustituida.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo (típicamente 1 a 4, más típicamente 1 o 2) se ha reemplazado con un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Como tal, "heteroarilo de 5-14 miembros" incluye sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Preferiblemente, el heteroarilo se basa en un arilo C_{5-8} con uno o más de sus átomos de carbono del anillo reemplazados por el heteroátomo. Un grupo heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono del anillo o, cuando la valencia lo permita, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Generalmente, el heteroarilo puede estar sin sustituir, o estar sustituido con uno o más sustituyentes según lo permita la valencia, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre halógeno, OH, alquilo, alcoxilo y amino (por ejemplo, NH_2, NH-alquilo, N-alquilo)$_2$), opcionalmente, el alquilo puede estar sustituido adicionalmente.

Algunas abreviaturas utilizadas aquí incluyen: Temperatura ambiente: RT; Metanol: MeOH; Etanol: EtOH; Isopropanol: iPrOH; Acetato de etilo: EtOAc; Tetrahidrofurano: THF; Tolueno: PhCH3; Carbonato de cesio: Cs_2CO_3; Bis(trimetilsilil)amida de litio: LiHMDS; T-butóxido de sodio: NaOtBu; T-butóxido de potasio: KotBu; Diisopropilamida de litio: LDA; Trietilamina: Et_3N; N,N-diisopropiletilamina: DIPEA; Carbonato de potasio: K_2CO_3; Dimetilformamida: DMF; Dimetilacetamida: DMAc; Dimetilsulfóxido: DMSO; N-metil-2-pirrolidinona: NMP; Hidruro de sodio: NaH; Ácido trifluoroacético: TFA; Anhídrido trifluoroacético: TFAA; Anhídrido acético: Ac_2O; Diclorometano: DCM; 1,2-dicloroetano: DCE; Ácido clorhídrico: HCl; 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno: DBU; Complejo de borano-dimetilsulfuro: BH3-DMS; Complejo de borano-tetrahidrofurano: BH3-THF; Hidruro de litio y aluminio: LAH; Ácido acético: AcOH; Acetonitrilo: MeCN; ácido p-toluenosulfónico: pTSA; Acetona de dibencilidina: DBA; 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno: BINAP; 1,1'-ferrocenodiil-bis(difenilfosfina): dppf; 1,3-bis (difenilfosfino)propano: DPPP; Ácido 3-cloroperbenzoico: m-CPBA; Terc-butil metil éter: MTBE; Metanosulfonilo: Ms; N-metilpirrolidinona: NMP; Cromatografía en capa fina: TLC; Cromatografía de fluidos supercríticos: SFC; 4-(dimetilamino) piridina: DMAP; Terc-butiloxicarbonilo: Boc; Hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido: HATU; Éter de petróleo: PE; Hexafluorofosfato

de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio: HBTU; y 2-amino-2-(hidroximetil) propano-1,3-diol: tris; tris(dibencilidenacetona)dipaladio: $Pd_2(dba)_3$,

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) 1H fueron en todos los casos coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón en relación con la señal de protón residual en el solvente deuterado ($CHCl_3$ a 7,27 ppm; CD_2HOD a 3,31 ppm; MeCN a 1,94 ppm; DMSO a 2,50 ppm) y se informan utilizando métodos convencionales. abreviaturas para la designación de picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio. Los espectros de ^1H RMN se obtuvieron con intensidades de campo de 400 o 600 MHz si no se indica.

Como se usa aquí, una línea ondulada indica un punto de unión de un sustituyente a otro grupo.

Sales farmacéuticamente aceptables

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente incluyen sales de adición de ácido y de base.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, ácido 1,5-naftalenodisulfónico y sales de xinafoato.

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

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo,

sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de las sales adecuadas, consulte el Manual de sales farmacéuticas: propiedades, selección y uso de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Incorporado aquí como referencia.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente se pueden preparar mediante uno o más de tres métodos:

(i) hacer reaccionar el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente con el ácido o la base deseados;

(ii) eliminar un grupo protector lábil en ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el compuesto deseado ácido o base; o

(iii) convertir una sal del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recolectarse por filtración o puede recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizado hasta casi no ionizado.

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas.

Solvatos e Hidratos

El término "solvato" se usa aquí para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

El término "hidrato" se emplea cuando dicho solvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos orgánicos es el que define los hidratos coordinados de sitios, canales o iones metálicos aislados; véase *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los

que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de celosía donde están junto a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el solvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo puede tener una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o el agua está débilmente unido, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente puede depender de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Estereoisómeros y otras variaciones

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente pueden exhibir uno o más tipos de isomería (por ejemplo, isomería óptica, geométrica o tautomérica). Los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente también pueden marcarse isotópicamente. Tal variación está implícita en los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente definidas como están por referencia a sus características estructurales y por lo tanto dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede ocurrir isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protones en compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De ello se deduce que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomería.

Los compuestos que tienen uno o más centros quirales pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que

difieren solo en su disposición espacial. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como racematos y mezclas de los mismos. El término "isómero geométrico" se refiere a compuestos que tienen al menos un doble enlace, donde el(los) doble(s) enlace(s) puede existir en cis (también conocido como syn o entgegen (E)) o trans (también conocido como anti o zusammen (Z)) así como sus mezclas. Cuando un compuesto descrito se nombra o representa por su estructura sin indicar estereoquímica, se entiende que el nombre o la estructura abarca uno o más de los posibles estereoisómeros, o isómeros geométricos, o una mezcla de los estereoisómeros o isómeros geométricos incluidos.

Cuando un isómero geométrico se representa por su nombre o estructura, debe entenderse que el isómero mencionado o representado existe en mayor grado que otro isómero, es decir, que la pureza del isómero geométrico del isómero geométrico mencionado o representado es superior al 50%, tal como al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% puro en peso. La pureza isomérica geométrica se determina dividiendo el peso del isómero geométrico mencionado o representado en la mezcla por el peso total de todos los isómeros geoméricos en la mezcla.

Mezcla racémica significa 50% de un enantiómero y 50% del enantiómero correspondiente. Cuando se nombra o representa un compuesto con un centro quiral sin indicar la estereoquímica del centro quiral, se entiende que el nombre o estructura abarca ambas formas enantioméricas posibles (por ejemplo, ambas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas o racémicas) del compuesto. Cuando se nombra o representa un compuesto con dos o más centros quirales sin indicar la estereoquímica de los centros quirales, se entiende que el nombre o estructura abarca todas las formas diastereoméricas posibles (por ejemplo, mezclas diastereoisoméricas puras, diastereoisoméricas enriquecidas y equimolares de una o más diastereómeros (por ejemplo, mezclas racémicas) del compuesto.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden resolver en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también pueden obtenerse a partir de intermedios, reactivos y

catalizadores diastereoisomérica o enantioméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

Cuando un compuesto se designa por un nombre o estructura que indica un solo enantiómero, a menos que se indique lo contrario, el compuesto es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% ópticamente puro (también denominado " enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso en la mezcla del enantiómero mencionado o representado dividido por el peso total en la mezcla de ambos enantiómeros.

Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o representa por estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereoisómero), debe entenderse que uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de se incluyen los estereoisómeros abarcados. Debe entenderse además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o representados al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros comprendidos por el nombre o estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente también pueden contener un contraión que es ópticamente activo (por ejemplo, d-lactato o l-lisina) o racémico (por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina).

Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC). Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso de que el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente contenga un resto ácido o básico, un base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereoisomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o

cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se pueden convertir en el o los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto. Los compuestos quirales de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente (y sus precursores quirales) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente de 2% a 20%, y de 0 a 5% en volumen de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Puede emplearse cromatografía quiral usando fluidos subcríticos y supercríticos. Los métodos para la cromatografía quiral útiles en algunas modalidades de la presente invención se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), pp. 223-249 y referencias allí citadas). Las columnas se pueden obtener de Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pensilvania, Estados Unidos, una subsidiaria de Daicel® Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón.

Debe enfatizarse que los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente se han dibujado aquí en una única forma tautomérica, todas las formas tautoméricas posibles están incluidas dentro del alcance de la invención.

La presente invención también incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente en las que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa. que predomina en la naturaleza.

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

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son

particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

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

La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no etiquetado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d6-acetona, d_6-DMSO.

Profármacos

Una forma de llevar a cabo la invención es administrar un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente en forma de profármaco. Por lo tanto, ciertos derivados de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente que tengan el efecto deseado. actividad, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica, particularmente escisión hidrolítica promovida por una enzima esterasa o peptidasa. Dichos derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, *ACS Symposium Series* (T. Higuchi and W. Stella) and *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). También se puede hacer referencia a *Nature Reviews/Drug Discovery*, 7:355, 2008, and *Current*

Opinion in Drug Discovery and Development, 10:550, 2007,

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden producir, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-radicales" como se describe, por ejemplo, en *Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985) y Y. M. Choi-Sledeski and C. G. Wermuth, *Designing Prodrugs and Bioprecursors* en Practice of Medicinal Chemistry, (Cuarta edición), Capítulo 28, 657-696 (Elsevier, 2015).

Por tanto, un profármaco de acuerdo con la invención es (a) un derivado de éster o amida de un ácido carboxílico en un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente; (b) un derivado de éster, carbonato, carbamato, fosfato o éter de un grupo hidroxilo en un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente; (c) una amida, imina, carbamato o derivado de amina de un grupo amino en un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente; (d) una oxima o derivado de imina de un grupo carbonilo en un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente; o (e) un grupo metilo, alcohol primario o aldehído que se puede oxidar metabólicamente a un ácido carboxílico en un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente.

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

(i) cuando el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, tal como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad ácido carboxílico del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anterior se reemplaza por alquilo C_1-C_8 (por ejemplo, etilo) o (alquilo C_1-C_8)C(=O)OCH_2- (por ejemplo, tBuC(=O)OCH_2-);

(ii) cuando el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éster del mismo, tal como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente es reemplazado por -CO(alquilo C_1-C_8) (por ejemplo, metilcarbonilo) o el alcohol se esterifica con un aminoácido;

(iii) cuando el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, tal como

un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente es reemplazado por (alquilo C_1-C_8)$C(=O)OCH_2$- o $-CH_2OP(=O)(OH)_2$;

(iv) cuando el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un fosfato del mismo, tal como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente es reemplazado por $-P(=O)(OH)_2$ o $-P(=O)(ONa)_2$ o $-P(=O)(O^-)_2Ca^{2+}$;

(v) cuando el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-NH_2$ o -NHR en donde R = H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en donde, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente están reemplazados por alcanoílo (C_1-C_{10}), $-COCH_2NH_2$ o el grupo amino está derivatizado con un aminoácido;

(vi) cuando el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-NH_2$ o -NHR en donde R=H), una amina del mismo, por ejemplo, un compuesto en donde, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente están reemplazados por $-CH_2OP(=O)(OH)_2$;

(vii) donde el grupo ácido carboxílico dentro del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente se reemplaza por un grupo metilo, un grupo $-CH_2OH$ o un grupo aldehído.

Ciertos compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente. También es posible que dos compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente se unan en forma de profármaco. En determinadas circunstancias, se puede crear un profármaco de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente uniendo internamente dos grupos funcionales en un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente, por ejemplo formando una lactona.

Se considera que las referencias a compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente incluyen los propios compuestos y sus profármacos.

La invención incluye tales compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente así como sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y sales.

3, Administración y dosificación

Normalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección como se describe aquí. Los compuestos de la invención se pueden administrar como compuestos per se, o alternativamente, como una sal farmacéuticamente aceptable. Para propósitos de administración y dosificación, el compuesto per se o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se denominarán simplemente compuestos de la invención.

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

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra modalidad, los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente a la piel o mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra modalidad, los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación. En otra modalidad, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal. En otra modalidad, los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo o al oído.

El régimen de dosificación para los compuestos de la invención y/o las composiciones que contienen dichos compuestos se basa en una variedad de factores, que incluyen el tipo, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la condición; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. En una modalidad, la dosis diaria total de un compuesto de la invención es típicamente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal) para el tratamiento de las condiciones indicadas discutidas aquí. En otra modalidad, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg, y en otra modalidad, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 10 mg/kg, y en otra modalidad más, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mg/kg. No es raro que la administración de los compuestos de la invención se repita una pluralidad de veces en un día (típicamente no más de 4 veces). Típicamente, se pueden usar múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea. En determinadas modalidades, el paciente es un ser humano, tal como un ser humano con una de las indicaciones o trastornos de enfermedad tratables descritos en otra parte aquí.

Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de tabletas que contienen 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 30,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos. del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, o en otra modalidad, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

Los sujetos o pacientes adecuados según la invención incluyen sujetos mamíferos, incluidos mamíferos humanos o no humanos tales como primates, roedores (ratones, ratas, hámsteres, conejos, etc.). En una modalidad, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y en cualquier etapa de desarrollo. En ciertas modalidades, el ser humano es un niño menor de 18 años, 15 años o alrededor de 14 años, 12 años, 10 años o menos de 5 años.

4, Composiciones farmacéuticas

En otra modalidad, la invención comprende composiciones farmacéuticas. Tales composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un portador farmacéuticamente aceptable. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

Como se usa aquí, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares que sean fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos, y pueden incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes tales como como manitol o sorbitol en la composición. Sustancias farmacéuticamente aceptables tales como agentes humectantes o cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que mejoran la vida útil o la eficacia del anticuerpo o la porción de anticuerpo.

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

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

La administración oral de una forma de dosis sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras,

sellos, grageas o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la invención. En otra modalidad, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulos. En otra modalidad, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente se combinan normalmente con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

En otra modalidad, la administración oral puede realizarse en forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

En otra modalidad, la invención comprende una forma de dosis parenteral.

La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes, humectantes y/o agentes de suspensión adecuados.

En otra modalidad, la invención comprende una forma de dosis tópica.

La "administración tópica" incluye, por ejemplo, la administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles, aerosoles, pomadas y cremas tópicas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se realizará usando un parche

del tipo de depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.*, 88:955-958, 1999,

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas para los ojos en las que el compuesto de esta invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o auditiva puede estar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auditiva incluyen ungüentos, implantes, obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares biodegradables (es decir, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (es decir, silicona), tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelan, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos de la invención se administran convenientemente en forma de solución o suspensión desde un recipiente de pulverización con bomba que el paciente aprieta o bombea o como presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran típicamente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como un aerosol de un recipiente presurizado, bomba, rociador, atomizador (preferiblemente un atomizador que use electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador,

con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra modalidad, la invención comprende una forma de dosis rectal. Tal forma de dosis rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar varias alternativas según sea apropiado.

También se pueden usar otros materiales portadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas farmacéuticas bien conocidas, tales como procedimientos de formulación y administración eficaces.

Las consideraciones anteriores con respecto a formulaciones efectivas y procedimientos de administración son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se discute, por ejemplo, en Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman *et al*., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe *et al*., Eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999,

5, Coadministración

Los compuestos de la invención pueden usarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención proporciona cualquiera de los usos, métodos o composiciones tal como se definen aquí, en los que el compuesto de cualquier modalidad de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, se usa en combinación. con uno o más de otros agentes terapéuticos discutidos aquí.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que todos los compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo como para que cada uno pueda generar un efecto biológico en el mismo marco de tiempo. La presencia de un agente puede alterar los efectos biológicos de los otros compuestos. Los dos o más compuestos se pueden administrar de forma simultánea, simultánea o secuencial. Además, la administración simultánea se puede llevar a cabo

mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto en el tiempo pero como formas de dosificación separadas en el mismo sitio de administración o en uno diferente.

Las frases "administración concurrente", "coadministración", "administración simultánea" y "administrado simultáneamente" significan que los compuestos se administran en combinación.

En otra modalidad, la invención proporciona métodos de tratamiento que incluyen la administración de compuestos de la presente invención en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos, en los que uno o más de otros agentes farmacéuticos pueden seleccionarse entre los agentes discutidos aquí.

En una modalidad, los compuestos de esta invención se administran con un agente antidiabético que incluye, pero no se limitan a, una biguanida (por ejemplo, metformina), una sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida o glipizida), una tiazolidindiona (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona o lobeglitazona), un glitazar (por ejemplo, saroglitazar, aleglitazar, muraglitazar o tesaglitazar), una meglitinida (por ejemplo, nateglinida, repaglinida) un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, gemigliptina, anagliptina, teneligliptina, alogliptina, trelagliptina, dutogliptina u omarigliptina), una glitazona (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitaglitazona, balaglitazona, rivioglitazona, o lobeglitazona) inhibidor del transportador 2 enlazado con sodio-glucosa (SGLT2) (por ejemplo, empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ipragliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, sergliflozina etabonato, remogliflozina etabonato, o ertugliflozina), un inhibidor de SGLTL1, un agonista de GPR40 (agonista de FFAR1/FFA1, por ejemplo fasiglifam), péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y análogos del mismo, un inhibidor de la alfa glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa o miglitol), o una insulina o un análogo de insulina, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes específicamente nombrados y los solvatos aceptables de dichos agentes y sales.

En otra modalidad, los compuestos de esta invención se administran con un agente contra la obesidad que incluye, pero no se limitan a, el péptido YY o un análogo del mismo, un agonista del receptor de neuropéptido Y tipo 2 (NPYR2), un antagonista de NPYR1 o NPYR5, un antagonista tipo 1 de receptor cannabinoide

(CB1R), un inhibidor de la lipasa (por ejemplo, orlistat), un péptido proislet humano (HIP), un agonista del receptor 4 de melanocortina (por ejemplo, Setmelanotida), un antagonista del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina, un agonista del receptor farnesoide X (FXR) (por ejemplo, ácido obeticólico), zonisamida, fentermina (sola o en combinación con topiramato), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina/dopamina (por ejemplo, bupropión), un antagonista del receptor opioide (por ejemplo, naltrexona), una combinación de inhibidor de la recaptación de noradrenalina/dopamina y antagonista del receptor opioide (por ejemplo, una combinación de bupropión y naltrexona), un análogo de GDF-15, sibutramina, un agonista de colecistoquinina, amilina y análogos de los mismos (por ejemplo, pramlintida), leptina y análogos de los mismos (por ejemplo, metroleptina), un agente serotoninérgico (por ejemplo, lorcaserina), un inhibidor de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2) (por ejemplo, beloranib o ZGN-1061), fendimetrazina, dietilpropión, benzfetamina, un inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ipragliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, sergliflozina, etabonato, remogliflozina, aGLT1, inhibidor de agliflozina, factor de modulador del receptor (FGFR), un activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), biotina, un modulador del receptor de MAS o un agonista del receptor de glucagón (solo o en combinación con otro agonista de GLP-1R, por ejemplo, liraglutida, exenatida, dulaglutida, albiglutida, lixisenatida o semaglutida), incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes específicamente nombrados y los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos agentes y sales.

En otra modalidad, los compuestos de esta invención se administran con un agente para tratar NASH que incluye, pero no se limitan a, PF-05221304, un agonista de FXR (por ejemplo, ácido obeticólico), un agonista de PPAR α/δ (por ejemplo, elafibranor), un conjugado de ácido graso-ácido biliar (por ejemplo, aramchol), un inhibidor de caspasa (por ejemplo, emricasan), un homólogo 2 del anticuerpo monoclonal anti-lisil oxidasa (LOXL2) (por ejemplo, simtuzumab), un inhibidor de galectina 3 (por ejemplo, GR-MD- 02), un inhibidor de MAPK5 (por ejemplo, GS-4997), un antagonista dual del receptor de quimiocinas 2 (CCR2) y CCR5 (por ejemplo, cenicriviroc), un agonista del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) (por ejemplo, BMS-986036), un antagonista del receptor del leucotrieno D4 (LTD4) (por ejemplo, tipelukast), un análogo de niacina (por ejemplo, ARI 3037MO), un

inhibidor de ASBT (por ejemplo, volixibat), un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC) (por ejemplo, NDI 010976), una cetohexoquinasa (KHK), un inhibidor de diacilgliceril aciltransferasa 2 (DGAT2), un antagonista del receptor CB1, un anticuerpo anti-CB1R o un regulador de la señal de apoptosis inhibidor de quinasa 1 (ASK1), incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes específicamente nombrados y los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos agentes y sales.

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

Los portadores, excipientes o estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, y pueden comprender tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; sales tales como cloruro de sodio; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos, tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o Ig; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes como EDTA; azúcares como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los liposomas que contienen estos agentes y/o compuestos de la invención se preparan mediante métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos Nos. 4,485,045 y 4,544,545, Los liposomas con tiempo de circulación mejorado se describen en la patente de Estados Unidos No. 5,013,556, Se pueden generar liposomas particularmente útiles mediante el método de evaporación en fase inversa con una composición lipídica que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivatizada con PEG (PEG-PE). Los liposomas se extruyen a

través de filtros de tamaño de poro definido para producir liposomas con el diámetro deseado.

Estos agentes y/o los compuestos de la invención también pueden quedar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli (metacrilato de metilo), respectivamente, en fármaco coloidal. sistemas de administración (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se describen en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Ed., Mack Publishing (2000).

Pueden usarse preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente, matrices que están en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o alcohol polivinílico), polilactidas (Patente de los Estados Unidos No. 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y 7 etil -L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables como los que se utilizan en LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), isobutirato de acetato de sacarosa y ácido poli -D-(-)-3-hidroxibutírico.

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

Pueden prepararse emulsiones adecuadas usando emulsiones grasas disponibles comercialmente, tales como Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ y Lipiphysan™. El ingrediente activo se puede disolver en una composición de emulsión premezclada o alternativamente se puede disolver en un aceite (por ejemplo, aceite de soya, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón,

aceite de sésamo, aceite de maíz o aceite de almendras) y se forma una emulsión al mezclar. con un fosfolípido (por ejemplo, fosfolípidos de huevo, fosfolípidos de soya o lecitina de soya) y agua. Se apreciará que se pueden añadir otros ingredientes, por ejemplo, glicerol o glucosa, para ajustar la tonicidad de la emulsión. Las emulsiones adecuadas contendrán típicamente hasta un 20% de aceite, por ejemplo, entre un 5 y un 20%. La emulsión de grasa puede comprender gotitas de grasa entre 0,1 y 1,0 µm, particularmente entre 0,1 y 0,5 µm, y tener un pH en el intervalo de 5,5 a 8,0,

Las composiciones de emulsión pueden ser las que se preparan mezclando un compuesto de la invención con Intralipid™ o los componentes del mismo (aceite de soya, fosfolípidos de huevo, glicerol y agua).

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se indica anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables preferiblemente estériles se pueden nebulizar mediante el uso de gases. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una mascarilla, tienda de campaña o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

6, Kits

Otro aspecto de la invención proporciona kits que comprenden el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente de la invención. Un kit puede incluir, además del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente, de la invención o composición farmacéutica de la misma, agentes de diagnóstico o terapéuticos. Un kit también puede incluir instrucciones para su uso en un método de diagnóstico o terapéutico. En algunas modalidades, el kit incluye el compuesto de cualquiera de las fórmulas

descritas anteriormente, o una composición farmacéutica del mismo y un agente de diagnóstico. En otras modalidades, el kit incluye el compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente, o una composición farmacéutica del mismo.

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

7, Preparación

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente pueden prepararse mediante los métodos generales y específicos descritos a continuación, utilizando el conocimiento general común de un experto en la técnica de la química orgánica sintética. Este conocimiento general común se puede encontrar en libros de referencia estándar como *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. Barton and Ollis, Elsevier; *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Larock, John Wiley and Sons; y *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience). Los materiales de partida usados aquí están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos rutinarios conocidos en la técnica.

En la preparación de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente, se observa que algunos de los métodos de preparación descritos aquí pueden requerir la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria, carboxilo en cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente precursores). La necesidad de tal protección variará según la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Un experto en la técnica determinará fácilmente la necesidad de tal protección. El uso de tales métodos de protección/desprotección también está dentro del conocimiento de la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991,

Por ejemplo, ciertos compuestos contienen aminas primarias o

funcionalidades de ácido carboxílico que pueden interferir con reacciones en otros sitios de la molécula si no se protegen. Por consiguiente, tales funcionalidades pueden protegerse mediante un grupo protector apropiado que puede eliminarse en un paso posterior. Los grupos protectores adecuados para la protección de amina y ácido carboxílico incluyen los grupos protectores comúnmente usados en la síntesis de péptidos (tales como Nt-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc) para aminas, y ésteres de alquilo inferior o bencilo para ácidos carboxílicos) que generalmente no son químicamente reactivos en las condiciones de reacción descritas y típicamente se pueden eliminar sin alterar químicamente otra funcionalidad en cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente compuestos.

Los esquemas descritos a continuación están destinados a proporcionar una descripción general de la metodología empleada en la preparación de los compuestos de la presente invención. Algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales únicos o múltiples con la designación estereoquímica (R) o (S). Será evidente para un experto en la técnica que todas las transformaciones sintéticas se pueden realizar de una manera similar, ya sea que los materiales estén enantioenriquecidos o racémicos. Además, la resolución del material ópticamente activo deseado puede tener lugar en cualquier punto deseado de la secuencia utilizando métodos bien conocidos, como los descritos aquí y en la bibliografía química.

Los compuestos de amina preparados mediante los métodos descritos aquí pueden alquilarse con un 2-bromoacetato protegido en presencia de una base adecuada como K2CO3, Et3N, NaH o LiHMDS en un solvente aprótico polar como, entre otros, DMF, DMAc, DMSO o NMP. para entregar compuestos. Se puede realizar una hidrólisis estándar de éster para proporcionar ácidos. Si Pg2 es t-butilo, pueden usarse métodos de desprotección ácida estándar tales como TFA/DCM, HCl/1,4-dioxano, HCl/EtOAc u otras condiciones adecuadas para liberar ácidos.

EJEMPLOS

La activación de un receptor acoplado a proteínas G (GPCR) GLP-1R por su ligando natural GLP-1 provoca el reclutamiento de múltiples proteínas

intracelulares, cada una de las cuales puede activar distintas vías de señalización, principalmente la activación de proteínas G aguas abajo (que pueden medirse por producción de cAMP), el reclutamiento de β-Arrestina y/o la subsiguiente internalización del complejo GPCR (es decir, GLP-1R) - β-Arrestina. A diferencia del ligando natural GLP-1, ciertos agonistas de GLP-1R se denominan "agonistas sesgados", ya que estimulan preferentemente subconjuntos entre las vías de señalización natural, como la vía de activación de la proteína G/producción de cAMP, en comparación con la vía de reclutamiento. de β-Arrestina, y/o la subsiguiente internalización del complejo GPCR (es decir, GLP-1R) - β-Arrestina. Los ensayos siguientes proporcionan medios para medir las diversas rutas de señalización aguas abajo tras la activación por los compuestos en cuestión.

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo de internalización y ensayo de GLP-1R/β-arrestina para demostrar la activación de la interacción GLP-1R/β-arrestina mediada por compuestos de moléculas pequeñas

GLP1 juega un papel fisiológico importante en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en sangre. Se sabe que GLP-1R se expresa en células beta pancreáticas. El GLP-1 media sus efectos a través de una vía acoplada a Gαs. El GLP-1R activado estimula la ruta de la adenilil ciclasa, por lo que aumenta la concentración intracelular de AMPc, lo que da como resultado una mayor síntesis de insulina y liberación de insulina. En consecuencia, se ha sugerido que el GLP-1R es un objetivo potencial para el tratamiento de la diabetes.

La activación de GLP-1R después de la unión de agonista/ligando también conduce al reclutamiento de β-arrestina al receptor de GLP-1, que bloquea la señalización de GLP-1R, por ejemplo, ocluyendo el sitio de unión en GLP-1R para la proteína G heterotrimérica para prevenir su activación (desensibilización), y al vincular el GLP-1R a elementos de la maquinaria de internalización, como la clatrina y el adaptador de clatrina AP2, que promueve la internalización del receptor a través de fosas recubiertas y el transporte posterior a los endosomas de los compartimentos internos. Posteriormente, el receptor podría dirigirse a los compartimentos de degradación (lisosomas) o reciclarse de nuevo a la membrana plasmática, donde

puede volver a señalizar. Se cree que la fuerza de la interacción arrestina-receptor juega un papel en esta elección: los complejos más estrechos tienden a aumentar la probabilidad de degradación del receptor (Clase B), mientras que los complejos más transitorios favorecen el reciclaje (Clase A), aunque esta "regla" está lejos de ser absoluto.

La actividad agonista de GLP-1R con respecto al reclutamiento de β-arrestina se puede determinar con un ensayo funcional basado en células utilizando el kit de ensayo PathHunter eXpress GLP1R CHO-K1 β-Arrestin GPCR (DiscoverX Cat # 93-0300E2CP0M).

La tecnología de ensayo PathHunter β-Arrestina GPCR utiliza una enzima β-galactosidasa (β-gal) que se divide en dos fragmentos, el donante enzimático (ED) más pequeño y el aceptor enzimático (EA) más grande. Estos fragmentos se pueden fusionar con dos proteínas que pueden interactuar entre sí, como EA-β-Arrestina y ED-GLP-1R. Las fusiones se pueden expresar de forma estable en una línea celular de prueba, como las células PathHunter CHO-K1 GLP1R β-Arrestina descritas a continuación.

Independientemente, estas fusiones de fragmentos no tienen actividad β-gal; sin embargo, en solución o en una célula viva, se pueden juntar y complementar para formar una enzima β-gal activa debido a la interacción entre las proteínas fusionadas, generando así una señal quimioluminiscente en presencia de un sustrato β-gal adecuado.

En este experimento, las células PathHunter CHO-K1 GLP1R β-Arrestina del kit de ensayo se sembraron a una densidad de 1000 o 2000 células/20 µl/pozo en placas de fondo blanco/transparente de 384 pozos (Greiner Cat # 781098). Las células congeladas se descongelaron rápidamente y se añadieron 10 ml de medio de cultivo celular (proporcionado por el kit) a las células descongeladas. Las células se almacenaron en una incubadora a 37°C bajo 5% de CO_2 y se mantuvieron durante aproximadamente 48 horas hasta que estuvieran listas para ejecutar el ensayo.

Los compuestos de referencia y de ensayo se disolvieron en DMSO al 100%. Se preparó una concentración 5X de un agonista en DMEM sin suero (Thermo Cat # 11965). Se añadieron 5 µL de esta solución a 20 µL de medio celular en la placa de ensayo para una concentración superior final de 10 µM. A continuación, las placas se incubaron a 37ºC bajo 5% de CO_2 durante 90 min.

Después de 90 min de incubación, los reactivos de detección se prepararon combinando 1 parte de sustrato Galacton Star con 5 partes de solución Emerald II TM y 19 partes de tampón de ensayo de células PathHunter, respectivamente. Se añadieron 12,5 µl de reactivo de detección a cada pozo. A continuación, las placas se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 60 min. A continuación, se leyeron las placas en Envision durante 0,1 segundos/pozo.

Las determinaciones de EC50 se realizaron a partir de curvas de dosis-respuesta de agonistas analizadas con un programa de ajuste de curvas usando una ecuación de respuesta a la dosis logística de 4 parámetros.

El efecto de un compuesto de molécula pequeña, tal como uno de la presente invención, sobre la activación de la interacción GLP-1R/β-arrestina, o el reclutamiento de β-arrestina, puede demostrarse y medirse usando el ensayo y los reactivos comerciales descritos a continuación aquí.

Preparativos

Reactivos y consumibles:

Reactivo	Vendedor	No. catálogo
Kit de ensayo PathHunter eXpress GLP1R CHO-K1 β-Arrestina GPCR	Discover X	93-0300E2CP0M
Placas de fondo blanco/claro de 384 pozos	Greiner	781098

Instrumentos:

Instrumento	Vendedor	Código Interno
EnVision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

Medios y soluciones

Prepare la solución de trabajo de detección combinando 1 parte de sustrato Galacton Star® con 5 partes de solución Emerald IITM y 19 partes de tampón de ensayo de células PathHunter, respectivamente.

Una vez preparada, la solución de trabajo es estable durante al menos 24 horas a temperatura ambiente sin impacto en el rendimiento del ensayo. Se

proporcionan suficientes reactivos en cada kit para realizar el número indicado de ensayos.

Procedimientos

1, Recubrimiento de células

Las células se sembraron en placas a una densidad de 1000 o 2000 células/20 µl/pozo. Las células congeladas se descongelaron rápidamente y se añadieron a 10 ml de medio de cultivo celular. Las células se almacenaron en una incubadora a 37°C bajo 5% de CO_2 y se dejaron durante aproximadamente 48 horas hasta que estuvieran listas para ejecutar el ensayo.

2, Preparación del compuesto

1) Compuesto agonista de referencia GLP1 (7-37): disuelto con DMSO para preparar soluciones madre 1 mM, divididas en alícuotas y almacenadas a -80ºC.

2) Los compuestos de prueba (tales como los compuestos de la invención) se solubilizaron en DMSO al 100%. Prepare una concentración 10 × de un agonista en DMEM libre de suero y agregue todas las soluciones en la placa del compuesto. Se añadieron 2,5 µl de esta solución a 20 µl de medio celular en la placa de ensayo para una concentración superior final de 10 µM. Las placas se incubaron a 37°C bajo 5% de CO_2 durante 30 min. Se agregaron 2,5 µl adicionales de tampón a toda la placa para el modo agonista y se incubó a 37ºC durante otros 90 min.

3, Reactivos de detección

Después de 90 min de incubación, los reactivos de detección se prepararon como se describe. Se añadieron 12,5 µl a todos los pozos. A continuación, las placas se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 60 min. A continuación, se leyeron las placas en Envision durante 0,1 s/pozo.

4, Procesamiento de datos del ensayo de β-arrestina

Análisis de datos: se utilizó GraphPad Prism 6 para establecer la curva de progresión. Las EC_{50} o IC_{50} se determinaron mediante la ecuación de respuesta a la dosis logística de 4 parámetros.

Las curvas de respuesta a dosis de reclutamiento de β-arrestina para compuestos seleccionados de la invención, en comparación con GLP-1 (7-37) como control, se muestran en las Figuras 1A y 1B. Los compuestos probados incluyen los Compuestos 1, 10, 11, 19 y 35 en la Figura 1A y los compuestos 225 y 236-239 de la Figura 1B.

Usando este sistema de ensayo, también se midió el reclutamiento de β-arrestina para compuestos seleccionados de la invención, y los resultados se compilan en el cuadro siguiente.

Reclutamiento de β-arrestina según lo medido por el ensayo PathHunter basado en CHO-K1

No. de compuesto	B_{max} (POC)*	No. de compuesto	B_{max} (POC)*
1	2,80 (n=1)	35	19,9 ± 4,44 (n=4)
10	4,48 (n=1)	221	35,6 ± 5,38 (n=2)
11	7,16 (n=1)	222	31,1 ± 4,67 (n=2)
12	9,66 (n=1)	224	33,4 ± 3,78 (n=2)
18	26,2 ± 1,55 (n=2)	225	32,5 ± 3,55 (n=3)
19	26,0 ± 2,78 (n=2)	236	40,3 ± 4,10 (n=3)
21	19,0 ± 0,982 (n=2)	237	37,9 ± 4,66 (n=3)
22	10,9 ± 0,0317 (n=2)	238	55,8 ± 14,1 (n=3)
23	18,2 ± 1,51 (n=2)	239	25,6 ± 5,31 (n=2)
28	28,5 ± 6,36 (n=3)	242	22,5 ± 4,32 (n=2)
29	36,6 ± 7,77 (n=3)	245	38,0 ± 6,42 (n=2)
34	20,2 ± 1,89 (n=2)		

* Este valor representa B_{max} promediado cuando corresponda (POC o porcentaje de control).

Tenga en cuenta que en estos compuestos probados de la invención, con pocas excepciones, el efecto relativo máximo parcial B_{max} (a la concentración más alta probada en los ensayos) para los compuestos probados generalmente cae dentro de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 40% de la B_{max} para el natural. ligando GLP-1 (7-37). Consulte los valores de B_{max} en el cuadro anterior.

También se puede utilizar un ensayo similar para evaluar el grado de atenuación de la señal debido a la internalización de GLP-1R (el ensayo de internalización de β-arrestina). En este ensayo, se diseñaron células de internalización de GLP1R activadas para coexpresar un GLP1R no etiquetado, β-arrestina etiquetada con un receptor enzimático (EA) y una etiqueta ProLink™ (PK) localizada en los

endosomas. La activación del GLP1R induce el reclutamiento de β-arrestina, que conduce a la internalización del complejo Receptor/Arrestin-EA en endosomas marcados con PK. Esto fuerza la complementación de los dos fragmentos de la enzima β-galactosidasa (EA y PK) para formar una enzima funcional que hidroliza el sustrato para generar una señal quimioluminiscente. Estas células se han modificado para evitar la propagación y expansión a largo plazo utilizando un compuesto patentado que no tiene ningún efecto aparente en el rendimiento del ensayo.

Específicamente, las células U2OS diseñadas por PathHunter del kit de ensayo (Cat # 93-0724E3CP0L) se sembraron a una densidad de 2000 células/20µL/pozo en placas de fondo blanco/transparente de 384 pozos (Greiner Cat # 781098). Las células congeladas se descongelaron rápidamente y se añadieron 10 ml de medio de cultivo celular (proporcionado por el kit) a las células descongeladas. Las células se almacenaron en una incubadora a 37ºC y se mantuvieron durante aproximadamente 48 horas hasta que estuvieran listas para el ensayo.

Los compuestos de referencia y de ensayo se disolvieron en DMSO al 100%. Se preparó una concentración 5X de un agonista en DMEM sin suero (Thermo Cat # 11965). Se añadieron 5 µL de esta solución a 20 µL de medio celular en la placa de ensayo para una concentración final de 10 µM. Las placas se incubaron a 37ºC durante 180 min.

Después de 180 min de incubación, los reactivos de detección se prepararon combinando 1 parte de sustrato Galacton Star con 5 partes de solución Emerald II TM y 19 partes de tampón de ensayo de células PathHunter, respectivamente. Se añadieron 12,5 µl de reactivo de detección a cada pozo. A continuación, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 min. A continuación, se leyeron las placas en Envision durante 0,1 s/pozo.

Las determinaciones de EC_{50} se realizaron a partir de curvas de respuesta a la dosis de agonista analizadas con un programa de ajuste de curvas utilizando una ecuación de respuesta a la dosis logística de 4 parámetros.

Las curvas de respuesta a la dosis de internalización de GLP-1R para compuestos seleccionados de la invención, en comparación con GLP-1 (7-37) como control, se muestran en las Figuras 2A-2B. Los compuestos probados incluyen los Compuestos 19 y 28 (panel izquierdo) y los Compuestos 9, 33 y 35 (panel derecho) en la Figura 2A y los compuestos 221, 222 y 225 (panel izquierdo), 224 y 239 (panel

central) y 236 (panel derecho) en la Figura 2B.

Utilizando este sistema de ensayo, también se midió la internalización de GLP1R mediada por β-arrestina para otros compuestos seleccionados de la invención, y los resultados se compilan en el cuadro siguiente.

5

Internalización de GLP1R mediada por β-arrestina medida por el ensayo PathHunter

No. de compuesto	B_{max} (POC)*	No. de compuesto	B_{max} (POC)*
9	27,03 (n=1)	47	22,8 (n=1)
18	21,3 ± 3,47 (n=3)	105	24,2 (n=1)
19	20,1 (n=1)	221	30,0 ± 6,40 (n=2)
21	6,64 ± 1,55 (n=2)	222	31,4 ± 2,62 (n=2)
22	7,40 ± 6,97 (n=2)	224	22,5 ± 1,41 (n=2)
23	8,92 ± 3,70 (n=2)	225	24,0 ± 6,70 (n=2)
28	17,6 ± 6,62 (n=3)	236	30,0 (n=1)
29	25,9 ± 1,24 (n=3)	237	17,7 ± 1,20 (n=2)
34	8,88 ± 3,19 (n=2)	238	52,8 ± 1,14 (n=2)
35	14,3 ± 9,21 (n=3)	239	14,1 ± 1,57 (n=2)
45	19,1 (n=1)	242	15,4 (n=1)
46	27,4 (n=1)	245	27,7 (n=1)

* Este valor representa B_{max} promediado cuando corresponda (POC o porcentaje de control).

Nuevamente, tenga en cuenta que en cada caso, con pocas excepciones, el efecto relativo máximo parcial B_{max} (a la concentración más alta probada en los ensayos) para los compuestos probados generalmente cae entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 35% de la B_{max} para el ligando natural GLP-1 (7-37).

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Ensayo de interacción NanoBit GLP1R/β-arrestina para demostrar la activación de la interacción de GLP1R y β-arrestina mediada por compuestos de moléculas pequeñas

La interacción mediada por GLP-1R con β-Arrestina por actividad agonista se determina con un ensayo funcional basado en células, utilizando una tecnología binaria NanoLuc® (NanoBiT) (Promega N2015) diseñada para detectar la interacción de GLP-1R y β-Arrestina en un organismo vivo. célula. El método es un sistema de dos subunidades basado en luciferasa NanoLuc® que se puede utilizar para la detección intracelular de interacciones proteína: proteína (PPI). Las dos subunidades se conocen como Large BiT (LgBiT; 17,6kDa) y Small BiT (SmBiT; 11

aminoácidos). Estas dos subunidades se fusionan con dos proteínas de interés, respectivamente. Cuando se expresan ambos, el PPI acerca las subunidades para formar una enzima funcional que genera una señal luminiscente brillante.

Más específicamente, la secuencia codificante de GLP-1R humano (Secuencia de referencia NCBI NM_002062) y la secuencia codificante de β-Arrestina2 (Secuencia de referencia NCBI NM_004313,3) se subclonaron en vectores de expresión transitoria proporcionados en el kit NanoBiT, de manera que GLP-1R-LgBiT y Se generaron fusiones SmBiT-β-Arrestina2, Se seleccionaron un total de 8 combinaciones usando transfección basada en HEK293T con activación por el ligando natural GLP-17-37, La combinación que mostró la ventana de ensayo más alta (GLP-1R-LgBiT y SmBiT-β-Arrestina2) se seleccionó para probar los compuestos de la invención.

El ensayo NanoBit se realizó como se describe brevemente aquí: se sembraron células HEK293T (7,5 k células/pozo) en una placa de cultivo de 96 pozos (Corning Cat # 3917) en DMEM (Thermo Cat # 11965) con 10% de FBS (Biosera Cat # FB -10581) que se inactivó por calor y glucosa 25 mM. Después de 48 horas, las células se transfectaron con las construcciones GLP-1R-LgBiT y SmBiT-β-Arrestin2 usando Lipofectamine2000 (Thermo Cat # 11668019) siguiendo el protocolo de ensayo del fabricante. Brevemente, los plásmidos que codifican las fusiones GLP-1R-LgBiT y SmBiT-β-Arrestin2 y el reactivo de transfección se diluyeron con Opti-MEM (Thermo Cat # 31985-070). Luego se mezclaron aproximadamente 50 ng de GLP-1R-LgBiT y 50 ng de construcciones de plásmido SmBiT-β-Arrestin2, y la mezcla de plásmidos resultante se añadió al reactivo de transfección diluido. La proporción de plásmido (µg): Lipofectamine2000 (µl) fue 1:10, Luego, las mezclas se agregaron a las células después de 5 minutos de incubación a temperatura ambiente. Aproximadamente 48 horas después de la transfección, el medio se reemplazó por 65 µl/pozo de Opti-MEM fresco.

A continuación, se diluyó el sustrato de células vivas Nano-Glo® con tampón de dilución Nano-Glo® LCS en una proporción de 1:24, Se agregaron aproximadamente 25 µl de reactivo de células vivas Nano-Glo® en cada pozo. Se diluyeron concentraciones variables de cada compuesto sujeto a ensayar (en DMSO) en Opti-MEM con BSA al 0,1% (Sigma Cat # A7409) para hacer reservas 10x. Se añadieron aproximadamente 10 µl de reservas de compuestos en cada pozo usando

una pipeta. EnVision midió inmediatamente la luminiscencia durante 40, 60 o 120 repeticiones, con 0,25 segundos por pozo.

Las determinaciones de EC_{50} se realizaron a partir de curvas de respuesta a la dosis de agonista analizadas con un programa de ajuste de curvas utilizando una ecuación de respuesta a la dosis logística de 4 parámetros.

El efecto de un compuesto de molécula pequeña, como uno de la presente invención, sobre la activación de la interacción GLP-1R/β-arrestina, o el reclutamiento de β-arrestina, puede demostrarse y medirse utilizando el ensayo y los reactivos comerciales descritos aquí o equivalentes de los mismos. Los reactivos y los protocolos experimentales detallados utilizados en este ejemplo se describen con más detalle a continuación.

Preparativos

Reactivos y consumibles:

Reactivo	Vendedor	No. Catálogo
Sistema de interacción NanoBiT® Proteína:Proteína	Promega	N2015
Medio de suero reducido Opti-MEM™ I	Thermo Fisher	31985-070
Reactivo de transfección Lipofectamine™ 2000	Thermo Fisher	11668019
Humano GLP-1-(7-36)-amida	MCE	HY-P0054A
Placas de 96 pozos, blancas	Corning	3917
DMEM	Thermo Fisher	11965
Suero bovino fetal	Biosera	FB-10581/500
DMSO	Sigma	D2650

Instrumentos:

Instrumento	Vendedor	Código Interno
EnVision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

Preparación del reactivo de células vivas Nano-Glo®:

1. Equilibre el tampón de dilución LCS Nano-Glo® a temperatura ambiente si lo usa por primera vez.

2. Retire el sustrato de células vivas Nano-Glo® del almacenamiento y mezcle.

3. Prepare la cantidad deseada de reactivo de células vivas Nano-Glo® reconstituido combinando 1 volumen de sustrato de células vivas Nano-Glo® con 24 volúmenes de tampón de dilución LCS Nano-Glo® (una dilución de 25 veces), creando un stock 4x mezclar con medio de cultivo celular.

Procedimientos

Preparación del compuesto:

Se disuelve GLP-1 (7-36) en DMSO al 100% y la concentración de stock es 1 mM. A continuación se muestra un diseño de placa típico para GLP-1,

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B	GPL-1	HPE	1,00E-05	2,50E-06	6,25E-07	1,56E-07	3,91E-08	9,77E-09	2,44E-09	6,10E-10	ZPE	
C												
D												
E												
F												
G												
H												

HPE: 10 µM GLP-1 (7-36)

ZPE: 0,1% DMSO

Para los compuestos de prueba, diluya el stock 1 mM a 100 µM usando Opti-MEM que contenga BSA al 1%, la concentración superior final es 10 µM, dilución 1/4 log (4 veces), 8 puntos de dilución, muestras duplicadas para cada dilución. El diseño es similar al GLP-1 anterior (no se muestra).

Procedimiento de ensayo:

Cultivo celular y transfección:

1. Sembrar 7,5 k células/pozo de células 293T en una placa de cultivo de 96 pozos (Corning No. 3917) en el DMEM con FBS al 10% (inactivado por calor y glucosa 25 mM).

2. Después de 48 horas, se realiza la transfección según el protocolo de

Lipofectamine2000,

3. 50 ng Lg-Bit y 50 ng Sm-Bit/pozo, la proporción de plásmido (µg): Lipofectamine2000 (µL) es 1:10,

4. 48 horas después de la transfección, el medio se reemplazó por 65 µl de Opti-MEM/pozo nuevo.

Medición de activación y luminiscencia:

5. Prepare el reactivo de células vivas Nano-Glo®, sustrato de células vivas Nano-Glo® diluido con tampón de dilución LCS Nano-Glo® en una proporción de 1:24,

6. Añada 25 µL de reactivo de células vivas Nano-Glo® en cada pozo.

7. Añada 10 µL de DMSO al 10% o 10x GLP-1 soluciones o compuestos de prueba en cada pozo.

8. Mida inmediatamente la luminiscencia para 40, 60 o 120 repeticiones, con 0,25 segundos/pozo.

Como se muestra en las Figuras 3 y 4, los compuestos ensayados 19 y 35 se comportaron claramente de manera diferente al agonista natural GLP-1 (7-37).

Las Figuras 5A-5C muestran las respuestas del curso temporal del ensayo NanoBit tanto para GLP-1 (7-37) como para el Compuesto 19, 10 o 35, respectivamente, a diferentes concentraciones de compuesto.

Los valores de EC_{50} también se midieron en función de las curvas de respuesta a la dosis. Como se muestra en la Figura 6, se eligió el punto de tiempo arbitrariamente t = 6 min para la determinación de la EC50 de respuesta a la dosis, para los Compuestos 10, 19 y 35, Los resultados se muestran en la Figura 6,

Ver también las Figura 7A-7B que muestra curvas de dosis-respuesta a lecturas de 3 minutos (180 segundos) y 5 minutos (300 segundos) para el ensayo GLP-1R/β-Arrestin NanoBit, usando los Compuestos 19 y 35 (Figura 7A) y Compuesto 10 (Figura 7B), con GLP-1 (7-37) como control. En cada una de estas cifras, los efectos relativos máximos para los compuestos analizados B_{max}, para las concentraciones más altas analizadas, generalmente no superan el 40% (normalmente alrededor del 20-40%) de los del GLP-1 (7-37).

Como alternativa, el análisis/informe de datos para obtener valores de EC_{50} también se puede realizar cuando los compuestos alcanzan las señales máximas, como a 450-500 segundos (~ 8 min).

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

Ensayo de cAMP de GLP1R para demostrar la activación de GLP-1R mediada por compuestos de moléculas pequeñas

HEK293/GLP-1R/CRE/Luc, Clon 4 - Ensayo cAMP

La actividad agonista mediada por GLP-1R se determinó con un ensayo funcional basado en células utilizando un kit de detección de AMPc HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) (kit de ensayo cAMP Dynamic 2; CisBio cat # 62AM4PEC) que mide los niveles de AMPc en la célula. El método es un inmunoensayo competitivo entre el AMPc nativo producido por las células y el AMPc exógeno marcado con el tinte d2, La unión del trazador se visualiza mediante un mAb anti-cAMP marcado con Cryptate. La señal específica (es decir, transferencia de energía) es inversamente proporcional a la concentración de cAMP en la muestra estándar o experimental.

La secuencia codificante de GLP-1R humano (secuencia de referencia NCBI NM_002062) se subclonó en el vector pcDNA3,1 +/Hygro (Invitrogen) y se transfectó en la línea celular parental HEK293/CRE/Luc. Se aisló una línea celular que expresaba de forma estable el receptor. Los análisis de unión de saturación (procedimiento de ensayo de filtración) utilizando 125I-GLP-17-36 (Perkin Elmer) muestran que las membranas plasmáticas derivadas de esta línea celular expresan una alta densidad de GLP-1R (Kd: <1 nM, Bmax:> 800 fmol/mg proteína).

Se diluyeron concentraciones variables de cada compuesto a ensayar (en DMSO) en DMSO para obtener una solución de trabajo de compuesto 200X primero y luego se añadieron 50 nl de compuestos a una placa de ensayo blanca de 384 pozos (Greiner 784075) con ECHO. La concentración final de DMSO fue del 0,5%. El intervalo de concentración del compuesto se puede ajustar en cualquier momento.

Las células se retiraron de la criopreservación, se resuspendieron en 5 ml de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS-Sigma Cat # D8537) y se centrifugaron a 900 g durante 5 min a 22°C.El sedimento celular se resuspendió

luego en 1 ml de tampón de ensayo [DPBS con IBMX 500 µM (Sigma # I5879) y BSA al 0,1% (Sigma # A1933). IBMX y BSA se añadieron recientemente el día del ensayo]. Se contó una muestra de 10 µL de la suspensión celular en un Invitrogen Countess II para determinar la viabilidad celular y el recuento celular por ml. La suspensión celular restante se ajustó luego con tampón de ensayo para suministrar 1000 células viables por pozo usando un dispensador de reactivo Matrix Combi Multidrop. Se añadieron 10 µl de suspensiones de células a cada pozo de la placa de ensayo que ya contiene el compuesto. La placa se selló y se incubó a 37°C con CO_2 al 5% durante 30 minutos.

Después de la incubación de 30 minutos, se agregaron 5 µL de d2 cAMP marcado y 5 µL de anticuerpo anti-cAMP (ambos diluidos 1:20 en tampón de lisis celular; como se describe en el protocolo de ensayo del fabricante) a cada pozo de la placa de ensayo. A continuación, las placas se incubaron a temperatura ambiente y, después de 60 minutos, se leyeron los cambios en la señal HTRF con un lector de placas de etiquetas múltiples Envision usando excitación de 330 nm y emisiones de 615 y 665 nm. Los datos brutos se convirtieron a AMPc nM por interpolación de una curva estándar de AMPc (como se describe en el protocolo de ensayo del fabricante) y el efecto porcentual se determinó en relación con una concentración de saturación del agonista completo GLP-17-37 (10 nM) incluido en cada lámina. Las determinaciones de EC50 se realizaron a partir de curvas de respuesta a la dosis de agonista analizadas con un programa de ajuste de curvas utilizando una ecuación de respuesta a la dosis logística de 4 parámetros.

Este ensayo demuestra que los compuestos de la invención activan la señalización de GLP-1R a través de la ruta de cAMP, por lo que se comportan como agonistas de GLP-1R. Los reactivos/kits comerciales representativos que pueden (se) usaron en tales ensayos se describen a continuación.

Preparativos

Reactivos y consumibles:

Reactivo	Vendedor	No. Catálogo
Línea celular HEK/GLP1R/CRE/Luc	HDB	
DMEM	Gibco	12100
Exendina (9-39)	MCE	HY-P0264
Humano GLP-1-(7-37)-amida	MCE	HY-P0055
Placas de 384 pozos, blancas	Greiner	784075
cAMP dynamica 2	Cisbio	62AM4PEC
Suero bovino fetal	Biosera	FB-10581/500
IBMX	Sigma	I5879
BSA	Sigma	A1933-5G
DPBS	Sigma	D8537

Instrumentos:

Instrumento	Vendedor	Código interno
EnVision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

Medios y soluciones:

1) Tampón de ensayo

DPBS con IBMX 500 µM y BSA al 0,1%. IBMX y BSA se añadieron recientemente el día del ensayo.

2) preparación de la solución de trabajo cAMP-d2

a) El liofilizado se reconstituyó con una cantidad apropiada de agua destilada de acuerdo con las instrucciones del fabricante para hacer un stock de trabajo que se puede dividir en alícuotas y congelar (-20°C).

b) La solución madre de trabajo se diluyó 1:20 en el conjugado y el tampón de lisis antes de su uso.

3) Preparación de la solución de trabajo de anticuerpo anti-cAMP-criptato

c) El liofilizado se reconstituyó con la cantidad apropiada de agua destilada de acuerdo con las instrucciones del fabricante para hacer una pasta de trabajo que se puede dividir en alícuotas y congelar (-20°C).

d) La solución madre de trabajo se diluyó 1:20 en el conjugado y tampón de lisis antes de su uso.

Procedimientos

Procedimientos para la preparación de la suspensión celular

1. Las células congeladas se descongelaron muy brevemente en un

baño de agua a 37ºC en condiciones estériles hasta justo antes de que el hielo se derritiera por completo (durante aproximadamente 1 minuto) con agitación continua. Se tomó precaución porque una incubación más prolongada podría provocar la muerte celular.

2. El DMSO se eliminó del medio transfiriendo cuidadosamente las células descongeladas a un tubo estéril de 15/50 ml, llenando un tubo con 10-50 ml de medio completo precalentado a 37°C y dejando que las células reposaran 5 minutos antes de centrifugar a 900 rpm durante 5 minutos para la recogida de células.

3. Las células se resuspendieron con tampón de ensayo.

4. Para un ensayo de GLP1-R estable, la densidad celular optimizada es de 1000 células/pozo. Se tomó precaución porque la optimización de la densidad celular era crucial y debía optimizarse en diferentes laboratorios. El nivel de AMPc producido por las células debe estar dentro del rango lineal de la curva estándar.

Procedimientos para la preparación de compuestos

1) El compuesto agonista de referencia GLP1 (7-37) se disolvió con DMSO para preparar una solución madre 1 mM, que luego se dividió en alícuotas y se almacenó a -80ºC.

2) El compuesto antagonista de referencia Exendina (9-39) se disolvió con DMSO para preparar una solución madre 2 mM, que luego se dividió en alícuotas y se almacenó a -80ºC.

3) Los compuestos de prueba se disolvieron con DMSO para preparar soluciones madre, se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -80ºC. Se hicieron diluciones en serie de soluciones de compuestos usando DMSO para obtener una solución de trabajo de compuesto 200X primero y luego 50 nL de la solución de trabajo en una placa de 384 pozos con ECHO. La concentración final de DMSO es del 0,5%. El intervalo de concentración del compuesto se puede ajustar en cualquier momento.

4) IBMX: solución madre 500 mM disuelta en DMSO, alícuota y almacenada a -20ºC.

Procedimientos para el ensayo agonista

1) Preparación del compuesto: se prepararon placas de adición de

compuesto antes del ensayo. Se prepararon soluciones de trabajo de compuesto 200x de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

2) Preparación de células: se prepararon suspensiones de células de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente antes de realizar el ensayo.

3) Adición de compuesto: se añadieron 50 nL/pozo de soluciones de trabajo de compuesto 200x a una placa de ensayo blanca 384 de bajo volumen con Echo.

4) Adición de células: se añadieron 10 µl de suspensiones de células a cada pozo de la placa de ensayo que ya contenía la solución de trabajo del compuesto. La placa se selló y se incubó a 37 oC con CO2 al 5% durante 30 minutos.

5) Se añadieron 5 µl de una solución de trabajo de cAMP-d2 a cada pozo de la placa de ensayo.

6) Se añadieron 5 µl de una solución de trabajo de anticuerpo anti-cAMP-criptato a cada pozo de la placa de ensayo. El plato se cubrió con una tapa. Incubar a temperatura ambiente durante 1 hora.

7) Se leyó la fluorescencia a 665 y 615 nm con un lector de placas EnVision con TRF LASER utilizando la configuración especificada y se guardaron los datos.

Procedimientos para el ensayo de bloqueo de antagonistas

1) Preparación del compuesto: prepare placas de adición de compuesto antes del ensayo. Prepare una concentración de 200 × de las soluciones de trabajo del compuesto de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

2) Preparación de células: las suspensiones de células se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente antes de realizar el ensayo.

3) Adición de compuesto: añada 50 nL/pozo de concentración de trabajo de compuesto 200X a una placa de ensayo blanca 384 de bajo volumen.

4) Adición de células: añada 5 µL de suspensiones de células 2X a cada pozo de la placa de ensayo que ya contiene el compuesto.

5) Adición de antagonista de exendina (9-39): Añada 5 µL de 2x Exendina (9-39) a cada pozo de la placa de ensayo que ya contiene compuesto y células. La concentración final de Exendina (9-39) es IC80, Selle la placa e incube a 37°C con 5% de CO_2 durante 30 minutos.

6) Añada 5 µL de solución de trabajo de cAMP-d2 a cada pozo de la placa de ensayo.

7) Añada 5µL de solución de trabajo de anticuerpo anti-cAMP-criptato a cada pozo de la placa de ensayo. Cubra el plato con una tapa. Incubar a temperatura ambiente durante 1-4 horas.

8) Lea la fluorescencia a 665 y 615 nm con el lector de placas EnVision con TRF LASER utilizando la configuración especificada y guarde los datos.

Configuración de EnVision para mediciones de AMPc de HTRF

Filtros y espejos necesarios

- Excitación: TRF LASER
- Emisión # 1: 665 nm (CWL 665 nm BW 7,5 nm)
- Emisión # 2: 615 nm (CWL 615 nm BW 8,5 nm)
- Espejo dicroico: DELFIA/LANCE Dual Enh D400/D630

Configuraciones requeridas:

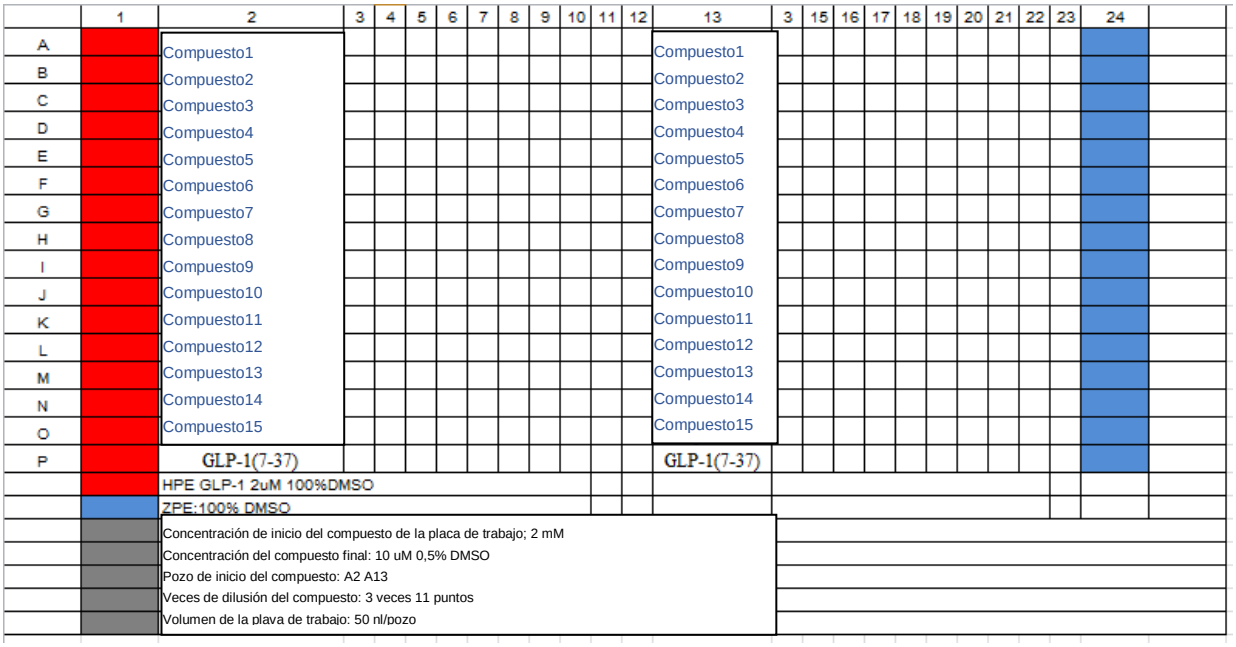
- Retraso: 50 µs
- Tiempo de ventana: 300 µs (también llamado "tiempo de integración")
- Número de ventanas de secuencia: 1
- Ciclo: 2000 µs predeterminado (también llamado "tiempo entre destellos")
- Tiempo entre destellos: 2000 µs
- número de destellos: 20
- número de destellos para el segundo detector: 10
- altura de medición (mm): 6,5
- Altura Z: debe optimizarse (use el Asistente de optimización, optimice en un pozo con el máximo FRET)
- La excitación y las emisiones se realizan en la parte superior del pozo.

Procesamiento de datos del ensayo cAMP

Análisis de datos: el software GraphPad Prism 5 o IDBS XLfit se utiliza para establecer la curva de progresión. Las EC_{50} o IC_{50} se determinaron mediante la

ecuación de respuesta a la dosis logística de 4 parámetros.

Disposición representativa de la placa



Usando el ensayo sustancialmente como se describe anteriormente, se obtuvieron las curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto probado a continuación, y se calcularon y tabularon sus respectivos valores de EC_{50}, Aquí, el valor de EC_{50} para cada compuesto se define como la concentración de compuesto que produjo el 50% del nivel máximo de cAMP alcanzado con el mismo compuesto.

Se utilizaron dos tipos de células diferentes para este ensayo. En un ensayo, cada compuesto se probó en células HEK293T. Los resultados se muestran a continuación en el cuadro 1, En otro ensayo, los compuestos seleccionados también se probaron en células CHO que se han transfectado de manera estable para expresar GLP-1R humano. Los resultados se muestran a continuación en el cuadro 2,

CUADRO 1

Valores de EC_{50} del compuesto en celdas HEK293T

# Compuesto	EC_{50} A = ≤ 0,015 μM B = ≤ 0,15 μM C = ≤ 1 μM D = > 1 μM	# Compuesto	EC_{50} A = ≤ 0,015 μM B = ≤ 0,15 μM C = ≤ 1 μM D = > 1 μM
Compuesto 1	A	Compuesto 138	C
Compuesto 2	D	Compuesto 139	B
Compuesto 3	D	Compuesto 140	B
Compuesto 4	D	Compuesto 141	A
Compuesto 5	D	Compuesto 142	B
Compuesto 6	D	Compuesto 143	A
Compuesto 7	D	Compuesto 144	A
Compuesto 8	D	Compuesto 145	A
Compuesto 9	A	Compuesto 146	A
Compuesto 10	B	Compuesto 147	C
Compuesto 11	A	Compuesto 148	A
Compuesto 12	A	Compuesto 149	A
Compuesto 13	B	Compuesto 150	C
Compuesto 14	D	Compuesto 151	A
Compuesto 15	B	Compuesto 152	A
Compuesto 16	B	Compuesto 153	A
Compuesto 17	D	Compuesto 154	A
Compuesto 18	A	Compuesto 155	A
Compuesto 19	A	Compuesto 156	B
Compuesto 20	C	Compuesto 157	A
Compuesto 21	A	Compuesto 158	B
Compuesto 22	B	Compuesto 159	B
Compuesto 23	A	Compuesto 160	B
Compuesto 24	B	Compuesto 161	B
Compuesto 25	B	Compuesto 162	B
Compuesto 26	D	Compuesto 163	A
Compuesto 27	D	Compuesto 164	B
Compuesto 28	A	Compuesto 165	C
Compuesto 29	A	Compuesto 166	B
Compuesto 30	B	Compuesto 167	B
Compuesto 31	C	Compuesto 168	A
Compuesto 32	C	Compuesto 169	A
Compuesto 33	A	Compuesto 170	A
Compuesto 34	A	Compuesto 171	A

# Compuesto	EC_{50} A = ≤ 0,015 μM B = ≤ 0,15 μM C = ≤ 1 μM D = > 1 μM	# Compuesto	EC_{50} A = ≤ 0,015 μM B = ≤ 0,15 μM C = ≤ 1 μM D = > 1 μM
Compuesto 35	A	Compuesto 172	A
Compuesto 36	C	Compuesto 173	C
Compuesto 37	D	Compuesto 174	A
Compuesto 38	C	Compuesto 175	A
Compuesto 39	B	Compuesto 176	A
Compuesto 40	C	Compuesto 177	A
Compuesto 41	A	Compuesto 178	A
Compuesto 42	A	Compuesto 179	A
Compuesto 43	A	Compuesto 180	A
Compuesto 44	A	Compuesto 181	A
Compuesto 45	A	Compuesto 182	A
Compuesto 46	A	Compuesto 183	B
Compuesto 47	A	Compuesto 184	A
Compuesto 48	B	Compuesto 185	A
Compuesto 49	D	Compuesto 186	B
Compuesto 50	D	Compuesto 187	A
Compuesto 51	D	Compuesto 188	B
Compuesto 52	D	Compuesto 189	B
Compuesto 53	D	Compuesto 190	B
Compuesto 54	D	Compuesto 191	B
Compuesto 55	A	Compuesto 192	B
Compuesto 56	D	Compuesto 193	B
Compuesto 57	C	Compuesto 194	B
Compuesto 58	D	Compuesto 195	A
Compuesto 59	D	Compuesto 196	B
Compuesto 60	C	Compuesto 197	C
Compuesto 61	C	Compuesto 198	C
Compuesto 62	B	Compuesto 199	B
Compuesto 63	C	Compuesto 200	A
Compuesto 64	B	Compuesto 201	A
Compuesto 66	D	Compuesto 202	B
Compuesto 67	B	Compuesto 203	B
Compuesto 68	A	Compuesto 204	A
Compuesto 69	C	Compuesto 205	B
Compuesto 70	A	Compuesto 206	A
Compuesto 71	D	Compuesto 208	B
Compuesto 72	A	Compuesto 208	B

# Compuesto	EC_{50} A = ≤ 0,015 μM B = ≤ 0,15 μM C = ≤ 1 μM D = > 1 μM	# Compuesto	EC_{50} A = ≤ 0,015 μM B = ≤ 0,15 μM C = ≤ 1 μM D = > 1 μM
Compuesto 73	B	Compuesto 209	A
Compuesto 103	B	Compuesto 210	A
Compuesto 104	C	Compuesto 211	A
Compuesto 105	A	Compuesto 212	A
Compuesto 106	A	Compuesto 213	A
Compuesto 107	A	Compuesto 214	B
Compuesto 108	A	Compuesto 215	B
Compuesto 109	C	Compuesto 216	A
Compuesto 110	A	Compuesto 217	A
Compuesto 111	A	Compuesto 218	B
Compuesto 112	C	Compuesto 219	C
Compuesto 113	B	Compuesto 220	A
Compuesto 114	A	Compuesto 221	A
Compuesto 115	A	Compuesto 222	A
Compuesto 116	A	Compuesto 223	A
Compuesto 117	A	Compuesto 224	A
Compuesto 118	A	Compuesto 225	A
Compuesto 119	A	Compuesto 226	A
Compuesto 120	A	Compuesto 227	A
Compuesto 121	B	Compuesto 228	A
Compuesto 122	B	Compuesto 229	A
Compuesto 123	A	Compuesto 230	B
Compuesto 124	C	Compuesto 231	B
Compuesto 125	B	Compuesto 232	B
Compuesto 126	A	Compuesto 233	B
Compuesto 127	B	Compuesto 234	B
Compuesto 128	B	Compuesto 235	C
Compuesto 129	A	Compuesto 236	A
Compuesto 130	C	Compuesto 237	A
Compuesto 131	A	Compuesto 238	A
Compuesto 132	C	Compuesto 239	A
Compuesto 133	A	Compuesto 240	B
Compuesto 134	A	Compuesto 241	B
Compuesto 135	B	Compuesto 242	A
Compuesto 136	A	Compuesto 243	B
Compuesto 137	C	Compuesto 244	A
		Compuesto 245	A

CUADRO 2

Valores de EC_{50} del compuesto en células CHO que expresan de forma estable GLP-1R

# Compuesto	CHO cAMP estable EC_{50} A = ≤ 0,015 μM B = ≤ 0,15 μM C = ≤ 1 μM D = > 1 μM	# Compuesto	CHO cAMP estable EC_{50} A = ≤ 0,015 μM B = ≤ 0,15 μM C = ≤ 1 μM D = > 1 μM
Compuesto 18	B	Compuesto 222	A
Compuesto 19	A	Compuesto 224	B
Compuesto 21	C	Compuesto 225	A
Compuesto 22	C	Compuesto 227	B
Compuesto 23	C	Compuesto 228	B
Compuesto 28	B	Compuesto 236	B
Compuesto 29	B	Compuesto 237	B
Compuesto 34	B	Compuesto 238	B
Compuesto 35	B	Compuesto 239	B
Compuesto 221	A	Compuesto 245	A

Los datos muestran que, de forma similar a GLP-1 (7-37), muchos compuestos probados tienen valores de EC_{50} nanomolar o subnanomolar (<10 nM) en el ensayo de AMPc. Esto, junto con el hecho de que muchos compuestos probados también tienen valores de B_{max} que alcanzan sustancialmente el mismo nivel que el del GLP-1 (7-37), sugiere que muchos de los compuestos probados de la invención son agonistas completos de la señalización de GLP-1R. conduciendo a la producción de cAMP.

Por el contrario, como se muestra en los Ejemplos 1 y 2 anteriores, los compuestos de la invención generalmente tienen una B_{max} que se aproxima a aproximadamente el 20-40% de la del GLP-1 (7-37) en el ensayo de reclutamiento de β-arrestina y el ensayo de internalización de GLP-1R, y los perfiles de evolución temporal de NanoBit son diferentes entre los compuestos de la invención y los de GLP-1 (7-37).

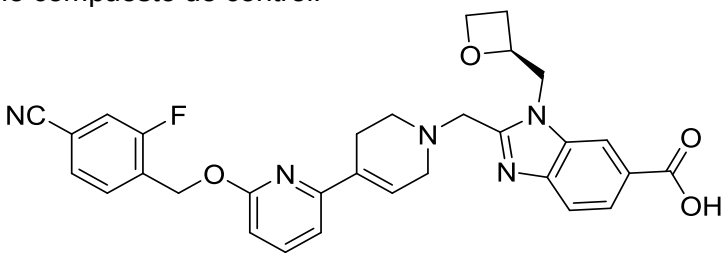
EJEMPLO BIOLÓGICO 4

Estudios de farmacocinética oral (PK) en monos

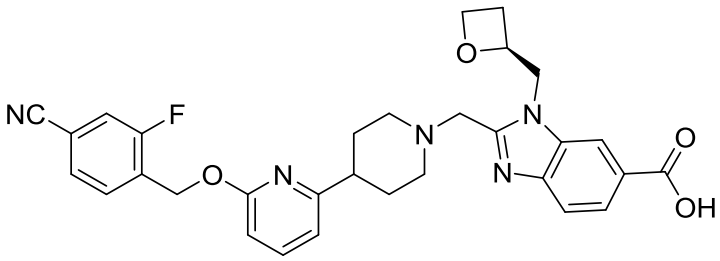
Este ejemplo demuestra que los compuestos de la invención poseen una propiedad farmacocinética superior (por ejemplo, Propiedad PK oral), de manera que a la dosis oral única probada, las concentraciones plasmáticas de los compuestos de prueba disminuyeron muy gradualmente en el transcurso de 24 horas.

Artículos de prueba

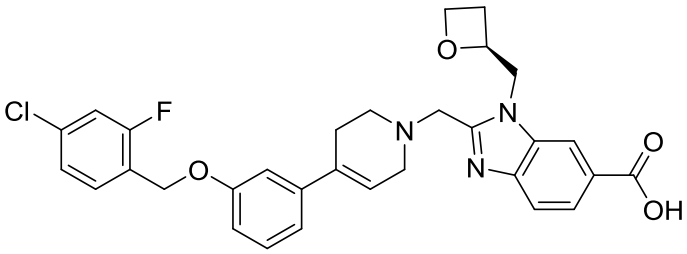
En este estudio se ensayaron los siguientes compuestos ejemplares de la invención: Compuesto 19, Compuesto 28, Compuesto 29, Compuesto 225 y Compuesto 418 como compuesto de control:



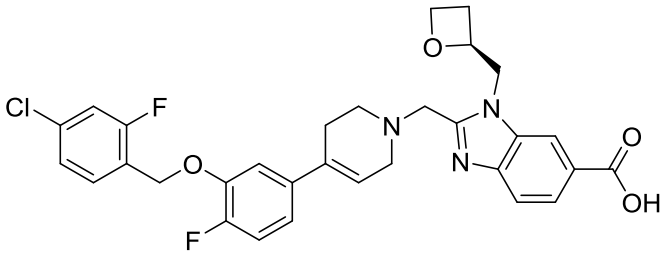
Compuesto 19



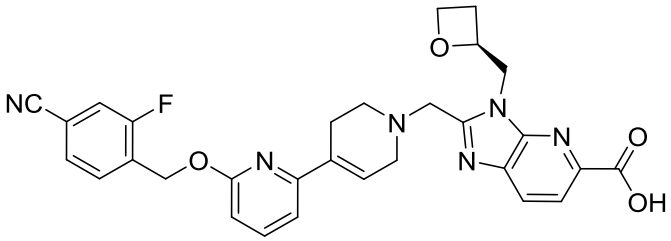
Compuesto 418



Compuesto 28



Compuesto 29



Compuesto 225

Preparación de la formulación de dosis

Se pesaron cantidades exactas de los compuestos de prueba, es decir, Compuesto 19, Compuesto 28, Compuestos 29, Compuesto 225 o Compuesto 418 (Compuesto de Control) en un mortero y se trituraron hasta que no quedaron gránulos obvios. Luego se agregaron volúmenes apropiados de vehículos (por ejemplo, Tween 80 al 2% (v: v) y MC al 0,5% (p: v) en solución salina o MC al 0,5% (p: v) en agua al mortero que contiene los compuestos molidos, y la mezcla se trituró luego con una mano de mortero hasta que se formó una pasta homogénea.Se añadieron volúmenes apropiados adicionales de vehículos al mortero que contenía cada compuesto, y la mezcla se trituró más con la mano de mortero hasta obtener una suspensión homogénea.

Luego, la suspensión se transfirió a una botella de vidrio. El mortero y el mortero se enjuagaron con el vehículo hasta que no quedó compuesto en el mortero o en el mortero.

El resto del vehículo se añadió para completar el volumen de dosificación final de aproximadamente 1 mg/ml o 2 mg/ml (es decir, el volumen de dosificación final de aproximadamente 5 ml/kg), y la suspensión homogénea se agitó

continuamente antes y durante la dosificación.

Animales de prueba

Monos machos Cynomolgus no ingenuos (n = 3/artículo de prueba; procedente de Hainan Jingang Biotech Co., Ltd., Nayang Xintan, ciudad de Fucheng, distrito de Qiongshan, ciudad de Haikou, provincia de Hainan, China); o machos Macaca fascicularis diabéticos, obesos y no vírgenes (n = 3/artículo de prueba, Fuente: Kunming Biomed International Colony) se utilizaron en estudios preclínicos in vivo. Todos los monos machos Cynomolgus no vírgenes tenían aproximadamente de 3 a 5 años, pesaban entre 2,5 y 5 kg y estaban dentro de ± 20% del peso corporal medio. Todos los machos Macaca fascicularis diabéticos, obesos y no vírgenes tenían aproximadamente 12 a 20 años de edad y pesaban alrededor de > 8 a 12 kg.

Diseño del estudio

Designación de grupo y plan de dosis oral

Dosis (mg/kg)	Número de animales	Género	Dosis volumen (mL/kg)
Dosis 1	3	M	5
Dosis 2	3	M	5

Todos los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación, y la comida se suministró aproximadamente 4 horas después de la dosis (con acceso libre al agua todo el tiempo).

Colección de muestra

Los animales se inmovilizaron en puntos de tiempo designados para la toma de muestras de sangre. Se tomaron aproximadamente 500 µl de muestras de sangre a través de la vena cefálica o safena en tubos con EDTA-K2, Las muestras de sangre se colocaron en hielo húmedo antes de la centrifugación.

Intervalos de recolección

Para la administración oral (VO) de la dosis 1 o la dosis 2: se tomaron muestras de sangre antes de la dosis y a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas,

4 horas, (6 horas para los compuestos 19 y 28 con cynomolgus monos solamente), 8 horas, 12 horas y 24 horas después de la dosis (es decir, 9 o 10 puntos de tiempo totales para cada compuesto en cada dosis).

Procedimiento de muestra

Las muestras de sangre se centrifugaron a aproximadamente 2,000-4,000 rpm durante aproximadamente 10-15 minutos a 2-8ºC, y luego cada porción de plasma resultante se transfirió a un tubo individual.

Condiciones de almacenamiento de muestras

Todas las muestras de plasma se almacenaron en un congelador a -70°C hasta su análisis (las muestras de transferencia se almacenaron en hielo seco). Las muestras restantes se almacenaron en un congelador a -20 ˚C y se pueden almacenar durante un máximo de 1 a 2 años después de la emisión de los informes finales.

Análisis bioanalítico

Se desarrollaron métodos LC-MS/MS y se realizó un bioanálisis para los artículos de prueba en plasma de mono de acuerdo con los métodos LC-MS/MS desarrollados.

Preparación de la muestra

Muestras de plasma sin diluir: Se mezcló una alícuota de 20-50 µl de muestra de plasma con 200 µl de ACN o MeOH que contenía uno de los estándares internos (IS, por ejemplo, diclofenaco o terfenadina). Después, la mezcla se agitó con vórtex durante aproximadamente 1-5 min y se centrifugó a aproximadamente 4,000-5,800 rpm durante aproximadamente 10-15 min. Se utilizó una alícuota de 1 µl de sobrenadante para el análisis LC-MS/MS.

Muestras de plasma con dilución de 10 veces: Primero se mezcló una alícuota de 2 µL de muestra de plasma con 18 µL de plasma en blanco, luego se agregaron 200 µL de ACN que contenía 100 ng/mL de IS (por ejemplo, diclofenaco) a la mezcla. Después, la mezcla se agitó con vórtex durante aproximadamente 10 min y se centrifugó a aproximadamente 5,800 rpm durante aproximadamente 10 min. Se

utilizó una alícuota de 1 µl de sobrenadante para el análisis LC-MS/MS.

Método LC/MS MS

Condiciones de EM: Iones positivos, ESI, detección de MRM con iones padre e hijo, estándar interno Diclofenac.

ID de compuesto: compuestos 19, 28, 29, 225 o 418 (control)

Condiciones de HPLC

Método 1:

Fase móvil A: H_2O-0,025% FA-1mM NH4OAC

Fase móvil B: MeOH-0,025% FA-1 mM NH4OAC

Tiempo (min)	Fase móvil B (%)
0,20	10
0,50	65
1,00	90
1,50	90
1,51	10
2,00	Paro

Columna: Xbridge BEH C18 (2,1 × 50 mm, 2,5 µm)

Velocidad de flujo: 0,60 ml/min

Temperatura de la columna: 60°C

Tiempo de retención: aproximadamente entre 1,0 a 1,4 min para el analito(s)

Diclofenac: aproximadamente alrededor de 1,4 min

Método 2:

Fase móvil A: 0,05% FA-5 mM NH4OAC

Fase móvil B: 1% FA-Acetonitrilo

Tiempo (min)	Fase móvil B (%)
0,40	15
1,20	95
1,60	95
1,61	15
2,50	15

Columna: columna Kinetex 2,6 µ C18 100A (30 mm * 3,0 mm)

Velocidad de flujo: 0,70 ml/min

Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Tiempo de retención: aproximadamente 1,7 min para los analitos

Terfenadina: aproximadamente 1,2 min

Parámetros de farmacocinética (PK)

Los parámetros farmacocinéticos, incluido el área bajo la curva (AUC0-t), la concentración plasmática máxima (Cmax), el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (Tmax), la biodisponibilidad oral (F%), etc., se calcularon utilizando el software Phoenix (versión 6,4) y modelo sin compartimento.

Los resultados de los estudios de farmacocinética se presentan en el cuadro 3 y las Figuras 8A-8F.

Como es evidente en la Figura 8F, el compuesto de comparación/control (Compuesto 418), aunque tiene un perfil de PK razonable después de la dosificación con la misma dosis oral utilizada en algunos compuestos de la invención (es decir, Dosis 2), tiene una caída relativamente precipitada de aproximadamente 10 veces en el plasma. concentración durante un período de aproximadamente 24 horas después de la administración oral.

Por el contrario, como se ilustra en las Figuras 8A-8E, las concentraciones plasmáticas de los compuestos 19, 28, 29 y 225 administrados por vía oral al mismo nivel de dosis (es decir, dosis 2) se mantuvieron sorprendentemente a un nivel más constante durante todo el curso de aproximadamente 24 horas después de la dosificación oral., con una reducción relativamente mínima de la concentración plasmática. También se han obtenido datos similares (datos no mostrados) o se esperan para otros compuestos de la invención. En conjunto, estos datos sugieren que los compuestos de la invención tienen una biodisponibilidad prolongada o sostenida, al menos en el transcurso de aproximadamente 1 día (24 horas) después de la administración de una única dosis oral.

De hecho, los datos preliminares (no mostrados aquí) indicaron que ciertos compuestos de la invención, cuando se administraron a monos Macaca fascicularis machos obesos y diabéticos en dosis seleccionadas similares a las utilizadas aquí, parecieron ser eficaces en los monos en términos de aumentar la secreción de insulina reducir el nivel de glucosa en sangre, etc.

CUADRO 3

Perfiles de PK de mono *in vivo*

No. Compuesto	**Dosis Oral** (Unidad arbitraria)	**C_{max}** (Unidad arbitraria)	**T_{max}** (hr)	**AUC_{0-24h}** (Unidad arbitraria)	**F%**
Compuesto 19	Dosis 1	125	2,7	1130	10,8
Compuesto 28	Dosis 1	3910	3,3	24900	56,1
Compuesto 29	Dosis 2	3380	1,2	21800	41,0
Compuesto 225	Dosis 2	184	4,0	1500	9,93
Compuesto 19[a]	Dosis 2	413	8,8	2470	15,5
Compuesto 418[b]	Dosis 2	232	1,7	774	8,17

a. Monos machos Macaca fascicularis diabéticos, obesos y no vírgenes

b. El compuesto 418 es el compuesto de control.

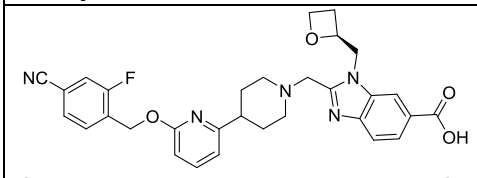
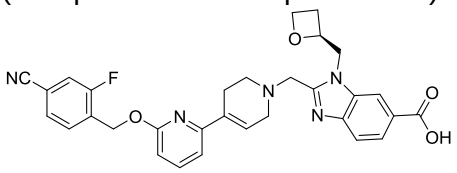
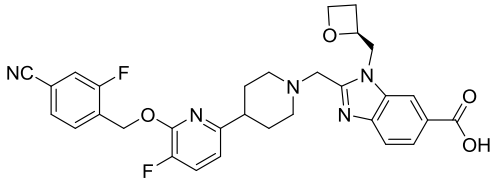
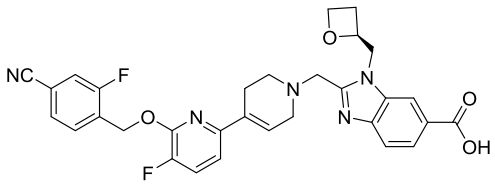
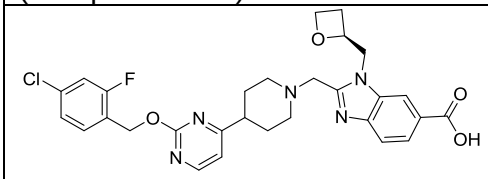
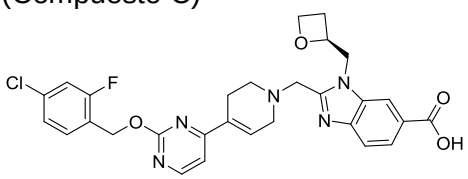
EJEMPLO BIOLÓGICO 5

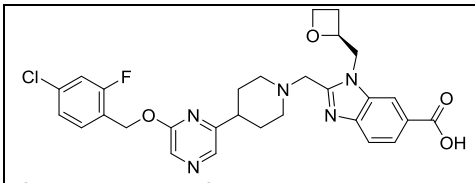
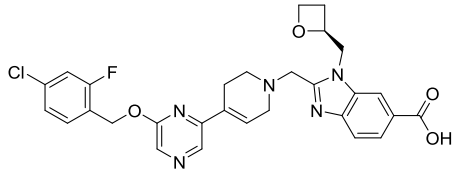
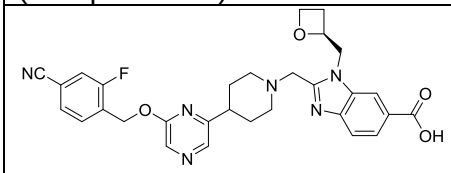
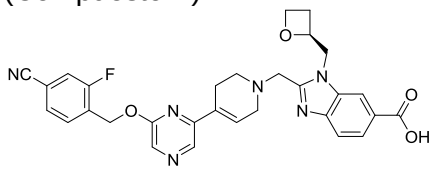
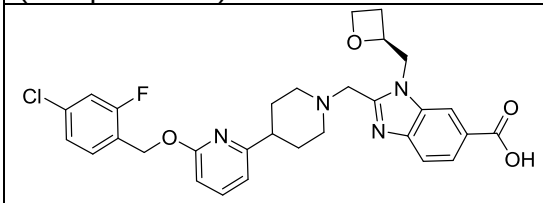
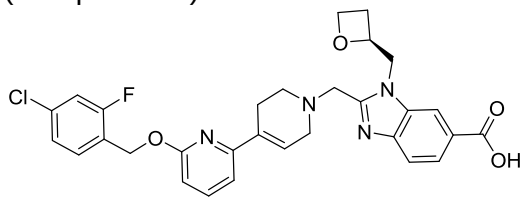
Datos comparativos

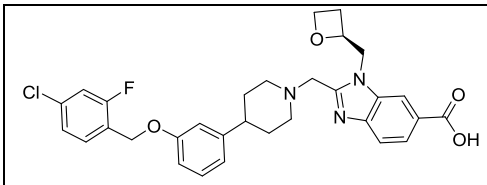
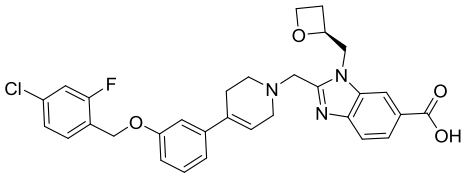
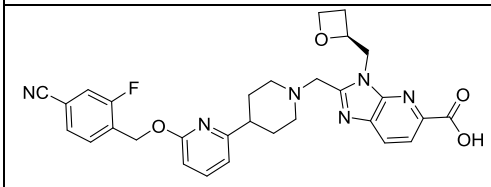
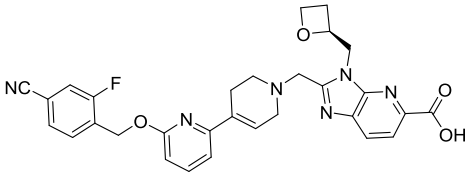
Se evaluaron los siguientes ocho pares de compuestos para comparar sus valores de EC_{50} del ensayo de AMPc (véase el Ejemplo biológico 3 anterior) en células HEK293T y CHO. Los resultados del cuadro 4 muestran generalmente que los compuestos que tienen un anillo C no saturado (con referencia a la Fórmula (I)) tienen valores de EC_{50} que son superiores (es decir, inferiores) a sus equivalentes correspondientes que tienen un anillo C saturado. Como los valores de EC_{50} son indicativo de la concentración de fármaco que produce la mitad de la estimulación/respuesta de cAMP máxima, los valores de EC_{50} más bajos indican que se requiere una concentración de fármaco más baja para lograr la mitad de la estimulación/respuesta de cAMP máxima.

CUADRO 4

Valores comparativos de EC_{50} en células HEK293T y células CHO

Estructuras compuestas y comparadoras	Células HEK293T EC_{50} (μM)	Células CHO EC_{50} (μM)
 (Compuesto A o Compuesto 418)	5,44E-04 ± 2,30E-04 (n=3)	1,53E-02 ± 0,464E-02 (n=6)
	2,19E-04 ± 0,898E-04 (n=16)	0,225E-02 ± 0,0590E-02 (n=6)
 (Compuesto 19)		
 (Compuesto B)	5,65E-03 ± 0,386E-03 (n=2)	463E-03 ± 93,1E-03 (n=5)
	0,517E-03 ± 0,337E-03 (n=2)	6,05E-03 ± 2,64E-03 (n=5)
 (Compuesto 222)		
 (Compuesto C)	1,98E-03 ± 1,30E-03 (n=2)	9,58E-02 ± 1,49E-02 (n=5)
	1,80E-03 ± 1,18E-03 (n=6)	7,37E-02 ± 1,47E-02 (n=5)
 (Compuesto 35)		

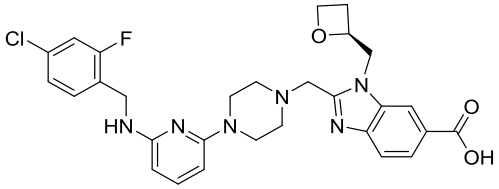
 (Compuesto D)	1,05E-02 ± 0,439E-02 (n=2)	0,289 ± 0,0530 (n=5)
 (Compuesto 34)	0,294E-02 ± 0,0798E-02 (n=2)	0,136 ± 0,0326 (n=5)
 (Compuesto E)	1,59E-02 ± 0,768E-02 (n=2)	0,924 ± 0,230 (n=4)
 (Compuesto 23)	0,985E-02 ± 0,866E-02 (n=2)	0,260 ± 0,0380 (n=5)
 (Compuesto F)	4,12E-04 ± 3,73E-04 (n=2)	7,65E-03 (n=1)
 (Compuesto 221)	3,93E-04 ± 0,698E-04 (n=2)	3,28E-03 (n=1)

 (Compuesto G)	8,58E-03 ± 1,10E-03 (n=2)	0,105 ± 0,0327 (n=3)
 (Compuesto 28)	3,94E-03 ± 0,971E-03 (n=13)	0,0426 ± 0,0115 (n=8)
 (Compuesto H)	3,00E-04 ± 0,327E-04 (n=2)	3,50E-03 ± 0,700E-03 (n=3)
 (Compuesto 225)	1,68E-04 ± 0,488E-04 (n=4)	3,86E-03 ± 1,27E-03 (n=6)

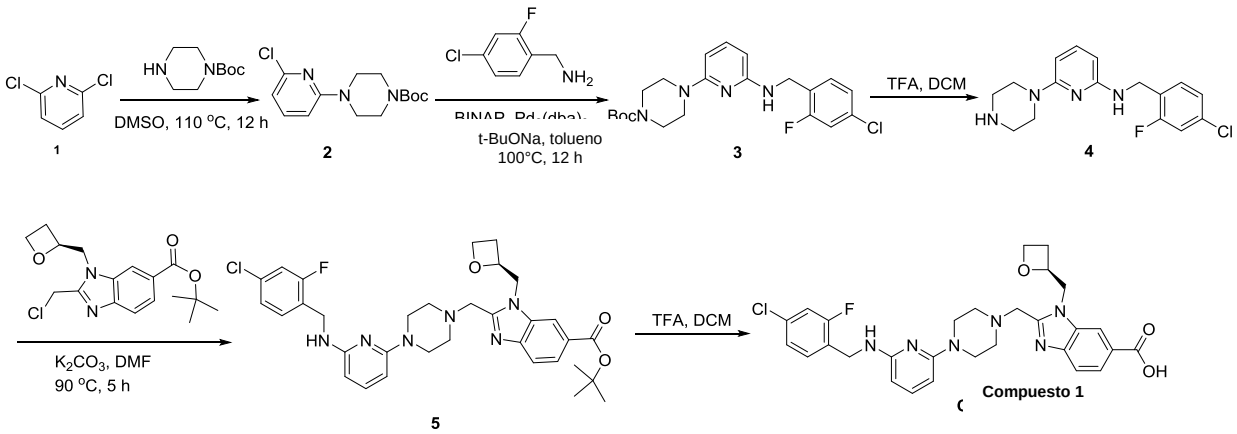
EJEMPLO 6

Síntesis de compuestos

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobencilamino) piridin-2-il) piperazin-1-il) metil) -1- (oxetan-2-ilmetil) -1 h- benzo [d] imidazol-6-carboxílico (Compuesto 1)



Compuesto 1



Paso 1

A la solución de 2,6-dicloropiridina (10,0 g, 67,6 mmol) en DMSO (100 ml) se le añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (15,1 g, 81,1 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EA (30 ml x 3), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se recristalizó en éter de petróleo (200 ml) para dar 4-(6-cloropiridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (9,5 g, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 298,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,78 min.

Paso 2

A la solución de (4-cloro-2-fluorofenil) metanamina (176 mg, 1,1 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadió 4-(6-cloropiridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (297 mg, 1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0,05 mmol), BINAP (62 mg, 0,1 mmol) y t-BuONa (288 mg, 3 mmol) en N_2, La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. Se añadieron 50 ml de agua helada para apagar la reacción. La solución se extrajo con EA (50 ml x 3), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, Después de la evaporación del solvente, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 2/1) para dar 4-(6-(4-cloro-2-fluorobencilamino)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 76%) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 420,8; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,75 min.

Paso 3

A la solución de 4-(6-(4-cloro-2-fluorobencilamino)piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,8 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (10 ml) mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 h. Se añadieron 10 ml de agua helada para apagar la reacción. Se añadió $NaHCO_3$ ac. para ajustar el pH a 9, luego se extrajo la solución con EA (40 mL x 3), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, Después de la evaporación del solvente, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 2/1) para dar N-(4-cloro-2-fluorobencil)-6- (piperazin-1-il) piridin-2-amina (120 mg, 43%) como aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 321,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,72 min.

Paso 4

A la solución de N-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-(piperazin-1-il)piridin-2-amina (120 mg, 0,4 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió 2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,3 mmol, la síntesis se describe en la solicitud internacional WO/2018/109607, que se incorpora aquí como referencia); Los valores de la rotación óptica, [α] 25,0°C 589 nm = -25,02 (c = 0,1, MeOH)) y K_2CO_3 (415 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60ºC durante 12 h. Se añadieron 60 ml de agua helada para apagar la reacción. La solución se extrajo con EA (30 ml x 3), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, Después de la evaporación del solvente, el crudo se purificó con cromatografía en columna (PE/EA = 2/1) para dar (S)-terc-butil-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobencilamino)piridina-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato (140 mg, 60%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 620,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,77 min.

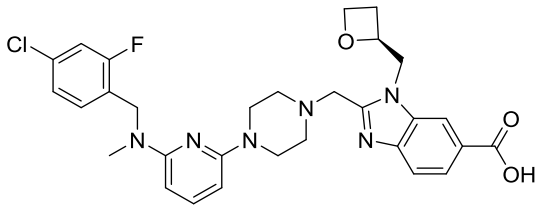
Paso 5

A la solución de (S)-terc-butil-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobencilamino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato (120 mg, 0,1 mmol) en DCM (6 ml), se añadió TFA (3 ml) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 6 h. Después de la evaporación del solvente, el crudo se purificó con HPLC para dar ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobencilamino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (60 mg, 73%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$

= 566,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,48 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,82-7,80 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,38-7,34 (m, 2 H), 7,23-7,15 (m, 2 H), 6,83 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,90-5,82 (m, 2 H), 5,11-5,08 (m, 1 H), 4,79 (dd, J = 7,2, 15,2 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J = 2,4, 15,2 Hz, 1 H), 4,51-4,46 (m, 1 H), 4,41-4,35 (m, 3 H), 3,97-3,75 (m, 2 H), 2,71-2,67 (m, 1 H), 2,48-2,40 (m, 8H).

Ácido (S)-2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)(metil)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 2)



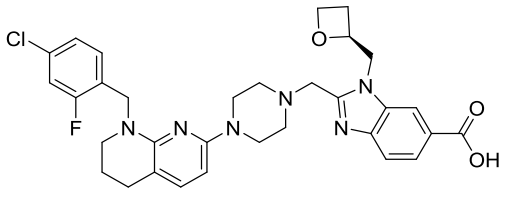
Compuesto 2

Preparado de manera análoga al compuesto 1

LCMS: $[M+H]^+$ = 579; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,70 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,30 (s, 1 H), 7,99-7,97 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,35-7,32 (m, 1 H), 7,17-7,08 (m, 3 H), 6,01 (dd, J = 8,0, 26,4 Hz, 1 H), 5,27 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1 H), 4,91-4,89 (m, 1 H), 4,88-4,86 (m, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,73 (dd, J = 2,4, 15,2 Hz, 1 H), 4,65-4,63 (m, 1 H), 4,49-4,46 (m, 1 H), 4,04-3,89 (m, 2 H), 3,46-3,44 (m, 4 H), 3,04 (s, 3 H), 2,82-2,77 (m, 1 H), 2,59-2,53 (m, 5H).

Ácido (S)-2-((4-(8-(4-cloro-2-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 3)



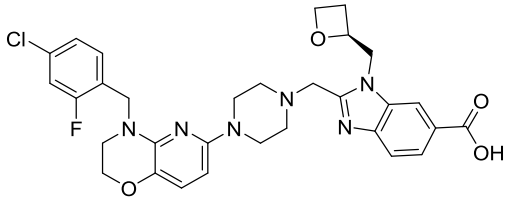
Compuesto 3

Preparado de manera análoga al compuesto 5

LCMS: $[M+H]^+$ = 605,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,45 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,29 – 8,25 (brs, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 10,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,26 – 7,19 (m, 2 H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,90 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,12 – 5,04 (m, 1 H), 4,77 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,66 – 4,59 (m, 1 H), 4,52 – 4,44 (m, 1 H), 4,40 – 4,32 (m, 1 H), 3,93 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,75 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,28 – 3,20 (brs, 4 H), 2,72 – 2,64 (m, 1 H), 2,59 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,49 – 2,31 (m, 7H), 1,89 – 1,80 (m, 2 H).

Ácido (S)-2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 4)



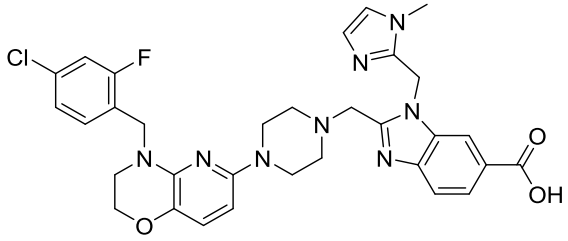
Compuesto 4

Preparado de manera análoga al compuesto 5

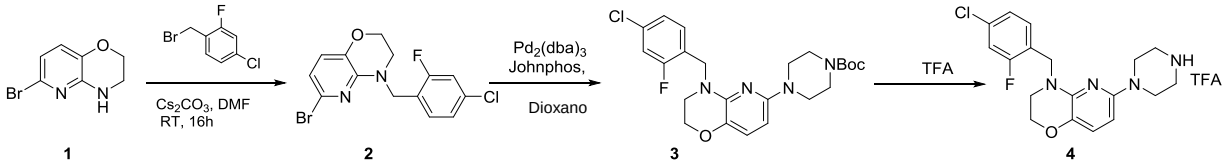
LCMS: $[M+H]^+$ = 607,6; Tiempo de retención (10 mmol NH_4HCO_3) = 1,63 min.

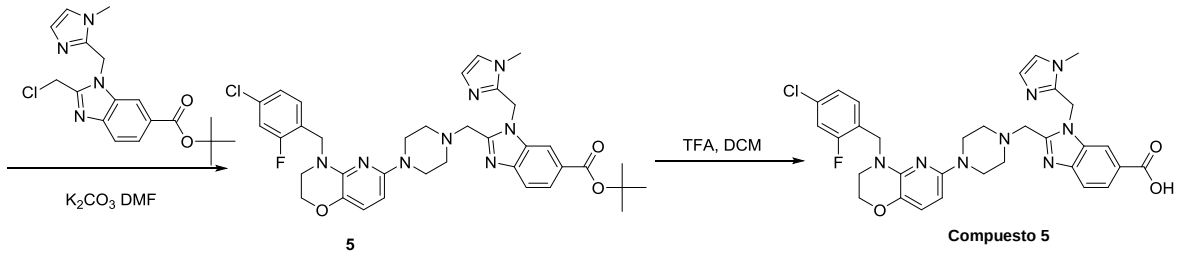
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,29 – 8,25 (brs, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,90 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,13 – 5,05 (m, 1 H), 4,78 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,63 (dd, J = 12,8 Hz, 1 H), 4,51 – 4,45 (m, 1 H), 4,40 – 4,34 (m, 1 H), 4,12 – 4,07 (m, 2 H), 3,95 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,76 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,25 – 3,15 (brs, 6H), 2,72 – 2,64 (m, 1 H), 2,57 – 2,52 (m, 1 H), 2,50 – 2,33 (m, 4 H).

Ácido 2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)piperazin-1-il)metil)-1-((1-metil-1h-imidazol-2-il)metil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 5)



Compuesto 5





Paso 1

A una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-2 h-pirido [3,2-b] [1,4] oxazina (0,5 g, 2,3 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (0,6 g, 2,5 mmol) y Cs_2CO_3 (2,3 g, 6,9 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La solución se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó mediante una columna de cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EA = 10:1) para dar 6-bromo-4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (0,72 g, 72,7% de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: $[M+H]^+$ = 356,8; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,91 min.

Paso 2

A una solución de 6-bromo-4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (200 mg, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadieron piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 0,73 mmol), JohnPhos (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26 mg) y Cs_2CO_3 (292 mg, 0,90 mmol, 1,6 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a RT, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EA = 5:1) para dar el 4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 0,22 mmol, 37,9% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 462,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,13 min.

Paso 3

Una solución de 4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)piperazina-1-carboxilato terc-butilo (0,1 g, 0,22 mmol, 1,0 eq) en TFA (1 ml) y DCM (5 ml) se agitó a 25ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada. $NaHCO_3$ hasta que el pH se ajustó a 7 y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-(piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (65 mg, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 362,8; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,45 min.

Paso 4

Una mezcla de 4-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-(piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (40 mg, 0,1 mmol), 2-(clorometil)-1-((1-metil-1h-imidazol-2-il)metil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (32 mg, 0,13 mmol, la síntesis se describe en la solicitud internacional WO/2018/109607) y K_2CO_3 (132,6 mg, 0,96 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60°C, se agitó durante 3 h en atmósfera de N_2, LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se extrajo con EA (10 mL x 2), la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, el filtrado se concentró para dar el producto

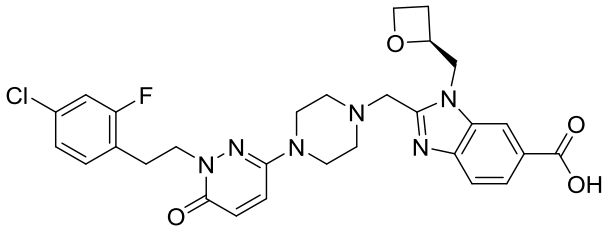
crudo, el cual se purificó por biotage flash (eluyendo con EA: PE = 1:10) para dar el producto deseado 2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)piperazin-1-il)metil)-1-((1-metil-1h-imidazol-2-il)metil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato terc-butilo (23 mg, 0,03 mmol, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 687,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,85 min.

Paso 5

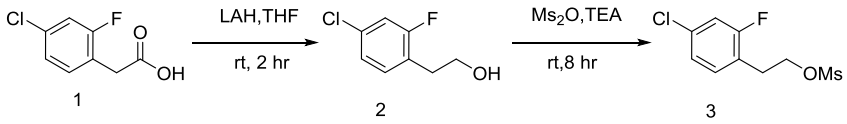
Una solución de 2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)piperazin-1-il)metil)-1-((1-metil-1h-imidazol-2-il)metil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,03 mmol) en DCE (3 ml) y TFA (1 ml) se agitó durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante Prep-HPLC para dar el producto deseado (6 mg, 35% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 631,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,31 min.

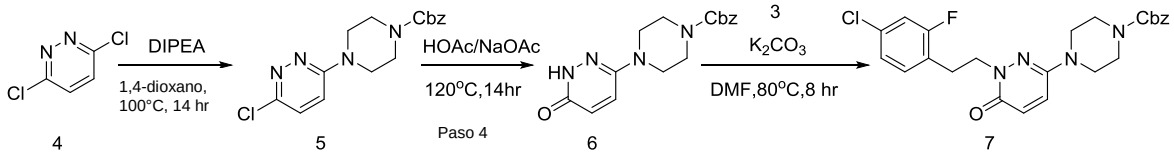
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,20 – 8,17 (brs, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,84 – 7,80 (m, 1 H), 7,30 – 7,25 (m, 2 H), 7,19 – 7,12 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,95 – 6,90 (m, 1 H), 6,01 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,93 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,14 – 4,20 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,53 – 3,46 (m, 2 H), 3,29 – 3,20 (brs, 4 H), 2,94 – 2,86 (m, 4 H).

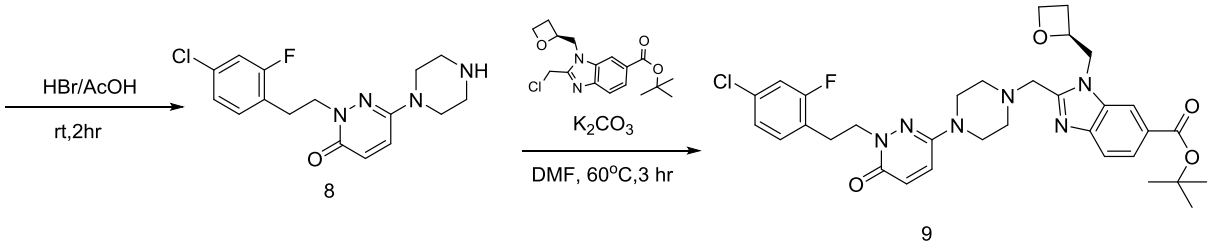
Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 6)

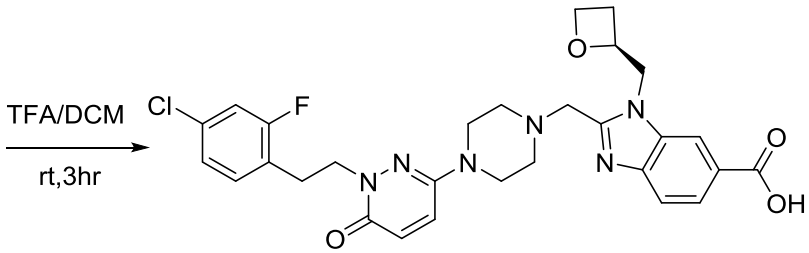


Compuesto 6









Compuesto 6

Paso 1

A una solución de ácido 2- (4-cloro-2-fluorofenil)acético (1,8 g, 9,6 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LAH (19 ml, 19,1 mmol). La mezcla se agitó a RT

durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto crudo 2- (4-cloro-2-fluorofenil) etanol (1,5 g, 89% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: $[M-18+H]^+$ = 157,0, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,61 min.

Paso 2

A una solución de 2- (4-cloro-2-fluorofenil) etanol (1,5 g, 8,6 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron anhídrido metanosulfónico (2,2 g, 12,9 mmol) y TEA (3,6 ml, 25,8 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 8 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 10:1) para dar 4-cloro-2-fluorofenetilo metanosulfonato (1,2 g, 55% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS: $[M+ Na]^+$ = 275,0, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,79 min.

Paso 3

A una solución de 3,6-dicloropiridazina (1,0 g, 6,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,6 g, 7,4 mmol) y DIPEA (3,6 ml, 20,1 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto deseado 4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,2 g, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 332,1, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,61 min.

Paso 4

A una solución de 4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,0 g, 3,0 mmol) en HOAc (75 ml) se le añadió NaOAc (0,25 g, 3,05 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con $NaHCO_3$ (1 N, 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se

concentraron al vacío. para dar 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (900 mg, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 314,1, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,46 min.

Paso 5

A una solución de metanosulfonato de 4-cloro-2-fluorofenetilo (80 mg, 0,32 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) piperazina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,32 mmol) y K_2CO_3 (132 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante Prep-TLC (DCM: MeOH = 10:1) para dar 4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 67% de rendimiento) en forma de aceite marrón. LCMS: $[M+H]^+$ = 471,1, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,89 min.

Paso 6

A una solución de 4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 0,9 mmol, 1,0 eq) en AcOH (10 ml), se añadió HBr/AcOH (33%) (3 ml, 12,37 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 1 h. La reacción se diluyó con $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (NH_4HCO_3) para dar 2-(4-cloro-2-fluorofenetil)-6-(piperazin-1-il)piridazin-3(2H)-ona (60 mg, 21% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: $[M+H]^+$ = 336,7, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,41 min.

Paso 7

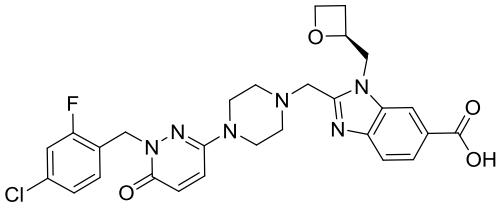
A una solución de 2-(4-cloro-2-fluorofenetil)-6-(piperazin-1-il)piridazin-3(2H)-ona (60 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió (S) -terc-butil 2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo [d] imidazol-6-carboxilato (60 mg, 0,179 mmol;) y DIPEA (69 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La

reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un producto bruto, que se purificado por Prep-TLC (DCM: MeOH = 10: 1) para dar 2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butil (80 mg, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 637,2, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,76 min.

Paso 8

A una solución de 2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butil (80 mg, 0,13 mmol) en DCM (8 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a RT durante 3 h. La reacción se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (22,8 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blanco . LCMS: $[M+H]^+$ = 581,2, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,35 min. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,37-8,36 (brs, 1 H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,11 (ddt, J = 10,1, 8,1, 5,1 Hz, 3 H), 6,84 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 5,27 (td, J = 7,2, 4,9 Hz, 1 H), 4,88 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,74 (dd, J = 15,4, 2,5 Hz, 1 H), 4,66 (dd, J = 13,8, 7,9 Hz, 1 H), 4,48 (dt, J = 9,1, 5,9 Hz, 1 H), 4,29 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,06 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,20 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,11 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,88 – 2,77 (m, 1 H), 2,67 – 2,48 (m, 5H).

Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 7)



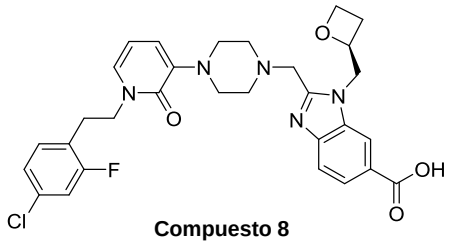
Compuesto 7

Preparado de manera análoga al compuesto 6

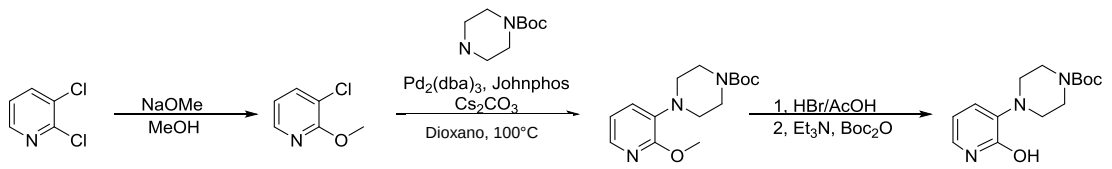
LCMS: $[M+H]^+$ = 567,2, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,28 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,23-8,22 (brs, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,18 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,08 (ddd, J = 10,2, 9,1, 1,8 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,21 – 5,11 (m, 3 H), 4,77 – 4,73 (m, 1 H), 4,61 (dd, J = 15,4, 2,6 Hz, 1 H), 4,55 – 4,47 (m, 1 H), 4,35 (dt, J = 9,1, 5,9 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,82 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,22-3,21 (brs, 4 H), 2,69 (dt, J = 14,1, 8,2 Hz, 1 H), 2,57 – 2,47 (m, 4 H), 2,44 – 2,36 (m, 1 H).

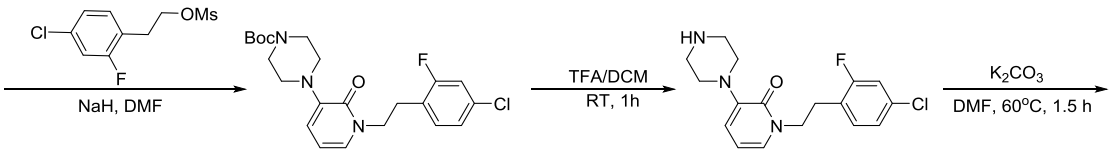
<u>Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 8)</u>



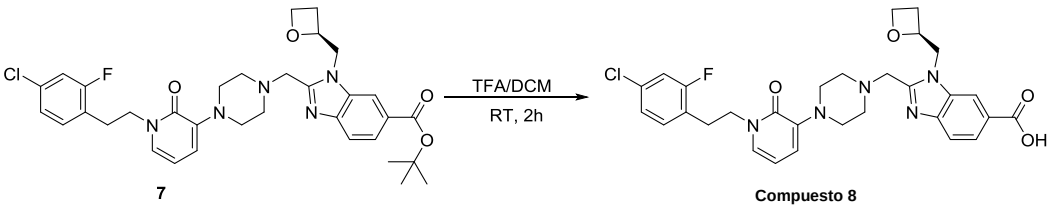
Compuesto 8



1 **2** **3** **4**



5 **6**



7 **Compuesto 8**

Paso 1

A una solución de 2,3-dicloropiridina (5,0 g, 34 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NaOMe (54 ml, 1 N en MeOH). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua helada y se ajustó a pH 5-6 con HCl (1 N en agua), se extrajo con EA (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se recogieron y concentraron para dar el producto deseado 3-cloro-2-metoxipiridina (4 g, rendimiento del 81%) en forma de aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 2

Una mezcla de 3-cloro-2-metoxipiridina (500 mg, 3,49 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (845 mg, 4,53 mmol), Johnphos (208 mg, 0,69 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (320 mg) y Cs_2CO_3 (3,45 g, 10,47 mmol) en dioxano (20 ml) se agitó a 100ºC durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con EA (50 mL), se filtró a través de una almohadilla de celite, el filtrado se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó por biotage flash (EA/PE = 1/30) para dar el producto deseado 4-(2-metoxipiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 96% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 294,0, Tiempo de retención = 1,62 min.

Paso 3

Una solución de 4-(2-metoxipiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,41 mmol) en HBr (40% en AcOH, 10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a RT, se recogió el sólido. El sólido se disolvió en DCM (15 ml), luego se añadieron Et_3N (3,1 ml, 4 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,43 g, 2 eq) en secuencia y la mezcla resultante se agitó a RT durante 2 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/4) para dar el producto deseado 4- (2-hidroxipiridin-3-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 63,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 280,0, Tiempo de retención = 1,27 min.

Paso 4

A una solución de 4- (2-hidroxipiridin-3-il) piperazina-1-carboxilato de

terc-butilo (400 mg, 1,43 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (68 mg, 60% en aceite, 1,2 eq) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. Luego se añadió de una vez 4-cloro-2-fluorofenetil metanosulfonato (722 mg). La solución de reacción se agitó a RT durante la noche. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por prep-HPLC para dar el producto deseado 4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (17 mg, 2,7% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 435,9, Tiempo de retención= 1,75 min.

Paso 5

A una solución de 4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (17 mg, 0,039 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a RT durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La solución se vertió en $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM (20 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado 1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-3-(piperazin-1-il)piridin-2(1H)-ona (12 mg, 92,3% de rendimiento) en forma de aceite marrón. LCMS: $[M+H]^+$ = 336,0, Tiempo de retención = 1,31 min.

Paso 6

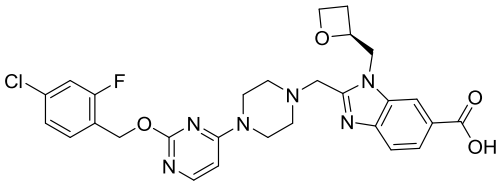
Una mezcla de 1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-3-(piperazin-1-il)piridin-2(1H)-ona (12 mg, 0,035 mmol), (S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo [d] imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0,041 mmol) y K_2CO_3 (27 mg, 0,020 mmol) en CH_3CN (3 ml) se calentó a 60°C y se agitó durante 2 h bajo N_2, LCMS mostró que la reacción se completó. La solución se vertió en agua y se extrajo con DCM (20 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado 2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (20 mg, 90% de rendimiento) que se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 636,0, Tiempo de retención= 1,79 min.

Paso 7

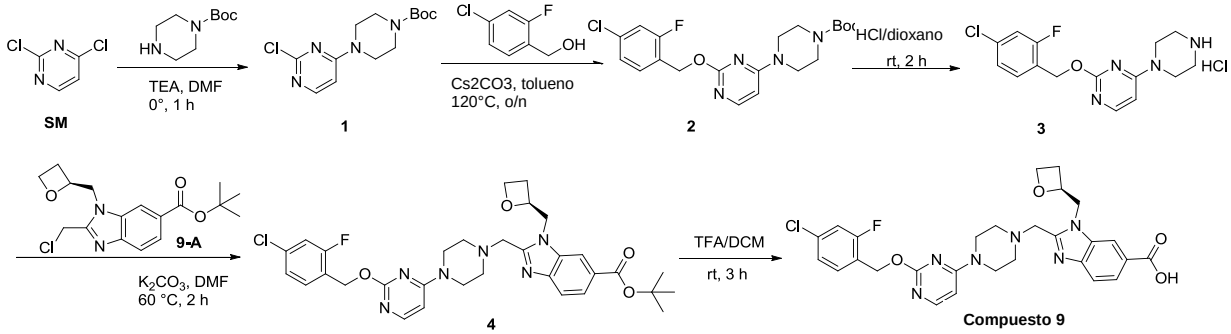
A una solución de 2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (20 mg, 0,03 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a RT durante 2 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La solución se vertió en una solución acuosa saturada. $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (20 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante prep-HPLC para dar el producto deseado ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilo)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (3,3 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 579,8, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,21 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,25-8,29 (brs, 1 H), 7,80 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,26 (t, = 8,4 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 6,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,06 (t, J = 8,0 Hz, 1 h), 5,08-5,10 (m, 1 H), 4,62-4,78 (m, 2 H), 4,36-4,49 (m, 2 H), 4,06-4,10 (m, 2 H), 3,98 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,80 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 2,95-3,00 (m, 6H), 2,57-2,67 (m, 4 H), 2,39-2,44 (m, 2 H).

<u>Ácido (S)-2-((4-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 9)</u>



Compuesto 9



Paso 1

Una solución de 2,4-dicloropirimidina (1 g, 6,76 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,38 g, 7,43 mmol) y TEA (1,02 g, 10,14 mmol) en DMF (10 ml) se agitó en baño de hielo de 1 h. Luego, la reacción se agitó a RT durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EA (80 ml x 3). La capa orgánica se combinó y se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EA/0%-26%) para dar 4-(2-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,98 g, 98%).) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 299,1, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,70 min.

Paso 2

A una solución de 4-(2-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,36 mmol), (4-cloro-2-fluorofenil) metanol (662 g, 3,69 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió Cs_2CO_3 (2,18 g, 6,71 mmol), BINAP (230 mg, 0,336 mmol) y $Pa_2(dba)_3$ (172 mg, 0,168 mmol) bajo N_2 a 120°C durante 18 h. La mezcla se filtró y se concentró, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE: EA/0% ~ 28%) para dar 4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (910 mg, 80%) como un sólido de color marrón pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 423,2, Tiempo de retención (0,01%TFA) = 1,50 min.

Paso 3

Una solución de 4- (2- (4-cloro-2-fluorobenciloxi) pirimidin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (905 mg, 2,14 mmol) en HCl/dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se filtró para dar sal de ácido 2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-4- (piperazin-1-il)pirimidina clorhídrico (745 mg, 97% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: $[M+H]^+$ = 323,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,55 min.

Paso 4

A una solución de sal de ácido 2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-4-(piperazin-1-il)pirimidina clorhídrico (37 mg, 0,107 mmol), 2-(clorometil)3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,0893 mmol) y K_2CO_3 (19

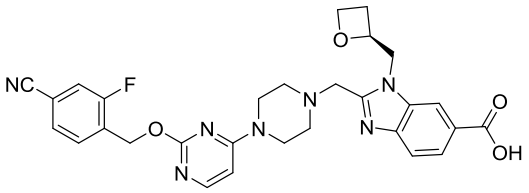
mg, 0,134 mmol) en DMF (3 ml) se añadió a 60°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3), la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró, se purificó mediante prep-TLC (PE: EA/1: 5) para dar 2-((4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (43 mg, 81%) como un aceite incoloro. LCMS: $[M+H]^+$ = 623,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,04 min.

Paso 5

A una solución de 2-((4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (47 mg, 0,08 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (0,8 ml) a rt. La mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se evaporó, se disolvió en ACN (4 mL), se ajustó a pH = 7~8 con $NaHCO_3$ saturado acuoso. La reacción se evaporó, se disolvió en THF (1 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (NH_4HCO_3) para dar ácido (S)-2-((4-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (15,6 mg, 36%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 567,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,37 min.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21-8,20 (brs, 2 H), 8,06 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,18 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 5,23-5,22 (brs, 1 H), 4,72-4,70 (m, 1 H), 4,66-4,60 (m, 1 H), 4,38-4,34 (m, 1 H), 4,12 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 3,66 (s, 4 H), 2,77-2,70 (m, 1 H), 2,61 (s, 4 H), 2,49-2,40 (m,2 H).

Ácido (S)-2-((4-(2-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 10)



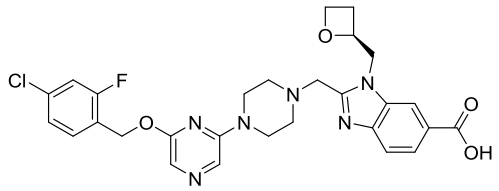
Compuesto 10

Preparado de manera análoga al compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 558,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,26 min.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21-8,20 (brs, 2 H), 8,07 (t, J = 9,6 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,25-5,23 (m, 1 H), 4,69-4,68 (brs, 2 H), 4,66-4,60 (m, 1 H), 4,39-4,34 (m, 1 H), 4,10 (dd, J = 13,2 11,2 Hz, 2 H), 3,64 (s, 4 H), 2,77-2,72 (m, 1 H), 2,57 (s, 4 H), 2,49-2,40 (m, 2 H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 11)



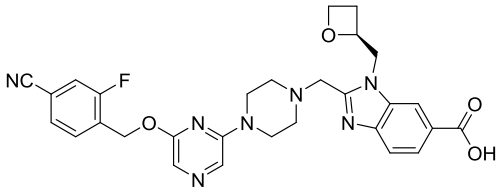
Compuesto 11

Preparado de manera análoga al compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 566,9; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,90 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (s, 1 H), 7,87 – 7,76 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,59 – 7,43 (m, 3 H), 7,31 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 5,10 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,80 (dd, J = 15,3, 7,2 Hz, 1 H), 4,66 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 4,49 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1 H), 4,38 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,82 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,54-3,53 (brs, 4 H), 2,74 – 2,61 (m, 1 H), 2,61 – 2,53 (m, 4 H), 2,50 - 2,42 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 12)



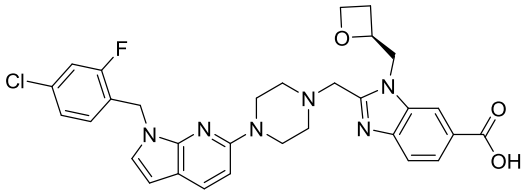
Compuesto 12

Preparado de manera análoga al compuesto 9

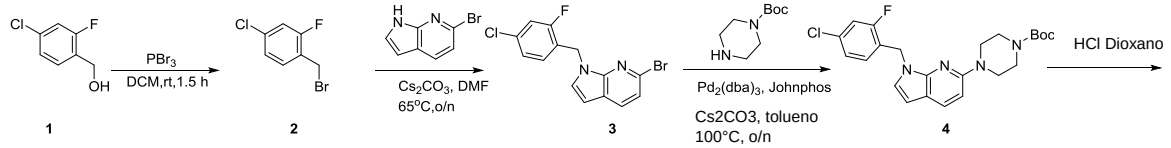
LCMS: $[M+H]^+$ = 558,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,18 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,85 – 7,78 (m, 2 H), 7,73 - 7,71 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 5,14 – 5,03 (m, 1 H), 4,80 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 4,49 (dd, J = 13,5, 7,8 Hz, 1 H), 4,38 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,98 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,81 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,51-3,50 (brs, 4 H), 2,78 – 2,63 (m, 1 H), 2,59 – 2,51 (m, 4 H), 2,44 – 2,35 (m, 1 H).

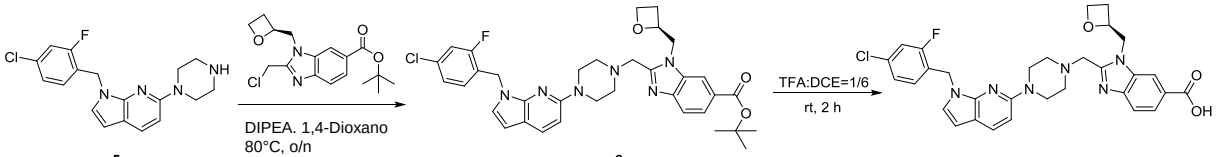
Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 13)



Compuesto 13



1 2 3 4



5 6 Compuesto 13

Paso 1

A una solución de (4-cloro-2-fluorofenil) metanol (3,0 g, 18,69 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió PBr_3 (1,2 ml, 13,1 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a RT durante 1,5 h. La TLC muestra que la reacción se completó. La reacción se inactivó con agua (20 ml) a 0°C, se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado y salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (3,0 g, 73% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Paso 2

A una solución de 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (1,0 g, 5,08 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (5,0 g, 15,3 mmol) y 6-bromo-1 h-pirrolo[2,3-b]piridina (1,4 g, 6,1 mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se inactivó con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un

producto bruto, que se purificado por columna de gel de sílice (PE: EA = 20: 1) para obtener el producto deseado (1,0 g, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso 3

A una solución de 6-bromo-1- (4-cloro-2-fluorobencil)-1 h-pirrolo[2,3-b] piridina (1 g, 2,94 mmol, 1,0 eq) en tolueno (50 ml) se añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (657 mg, 3,53 mmol), Cs_2CO_3 (2,9 g, 8,9 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (269 mg, 0,29 mmol) y Johnphos (175 mg, 0,59 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se trató añadiendo una solución acuosa saturada. NH4Cl y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un producto crudo, que se purificó mediante columna de gel de sílice (PE: EA = 20: 1) para obtener el producto deseado (100 mg, Rendimiento del 8%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 444,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,33 min.

Paso 4

La solución de 4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,23 mmol) en HCl/dioxano (4 N, 10 ml) se agitó a 25ºC durante 0,5 h. La mezcla se concentró para obtener el producto deseado (60 mg, rendimiento del 80%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 344,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,49 min.

Paso 5

A una solución de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-(piperazin-1-il)-1h-pirrolo[2,3-b]piridina (34 mg, 0,01 mmol, 1,1 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió DIPEA (1 ml, 1 mmol) y (S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a 80ºC durante la noche. La reacción se purificó mediante Prep-TLC (PE: EA = 1:1, Rf = 0,25) y luego se purificó mediante Prep-HPLC para obtener el producto deseado (20 mg, 30% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 645,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,00 min.

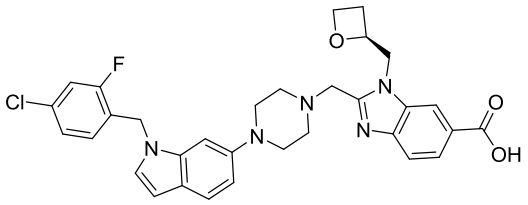
Paso 6

Una solución de (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-pirrolo[2,3-

b]piridin-6-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,03 mmol) en TFA (1 ml) y DCE (6 ml) se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se neutralizó a pH ~7 con amoniaco acuoso (0,1 ml) y se purificó mediante Prep-HPLC para obtener el producto deseado (14,1 mg, 79,9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 589,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,56 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (s, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 10,0, 1,7 Hz, 1 H), 7,24 – 7,16 (m, 3 H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 5,10 (dt, J = 7,3, 5,0 Hz, 1 H), 4,81 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1 H), 4,66 (dd, J = 15,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,49 (dd, J = 13,5, 7,9 Hz, 1 H), 4,38 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,81 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,48-3,47 (brs, 4 H), 2,77 – 2,65 (m, 1 H), 2,63 – 2,52 (m, 4 H), 2,50 - 2,43 (m, 1 H).

<u>Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-indol-6-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 14)</u>



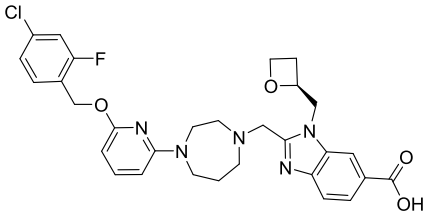
Compuesto 14

Preparado de manera análoga al compuesto 13

LCMS: $[M+H]^+$ = 588,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,34 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (s, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,26 – 7,18 (m, 2 H), 6,97 (dd, J = 21,0, 12,8 Hz, 2 H), 6,79 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 5,15 – 5,05 (m, 1 H), 4,80 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1 H), 4,70 – 4,61 (m, 1 H), 4,48 (dd, J = 13,3, 8,1 Hz, 1 H), 4,38 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1 H), 4,00 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,82 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,08-3,07 (brs, 5H), 2,75 – 2,54 (m, 5H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 15)



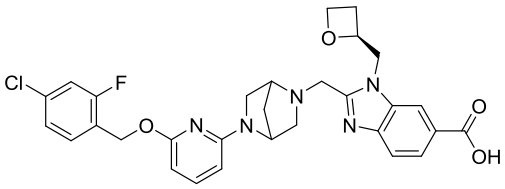
Compuesto 15

Preparado de manera análoga al compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 579,8, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,41 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,76 (s, 1 H), 8,22-8,25 (brs, 1 H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,40-7,45 (m, 1 H), 7,25 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 1 H), 6,16 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,01 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,30-4,97 (m, 5H), 3,85-4,05 (m, 2 H), 3,53-3,72 (m, 4 H), 2,55-2,80 (m, 5H), 2,23-2,35 (m, 1 H), 1,65-1,79 (m, 2 H).

Ácido 2-((5-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 16)



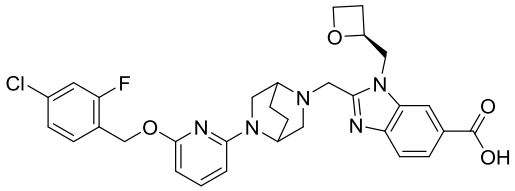
Compuesto 16

Preparado de manera análoga al compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 578,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,36 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,32 – 8,24 (brs, 1 H), 7,99 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,17 – 7,09 (m, 2 H), 6,10 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,05 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,42 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 5,28 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 5,22 – 5,15 (m, 1 H), 4,78 – 4,62 (m, 3 H), 4,58 – 4,51 (m, 1 H), 4,51 – 4,37 (m, 2 H), 4,32 – 4,25 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,65 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 3,52 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1 H), 3,19 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1 H), 2,99 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 2,78 – 2,64 (m, 1 H), 2,49 – 2,36 (m, 1 H), 2,19 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 2,07 (d, J = 10,5 Hz, 1 H).

Ácido 2-((5-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,2]octan-2-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 17)



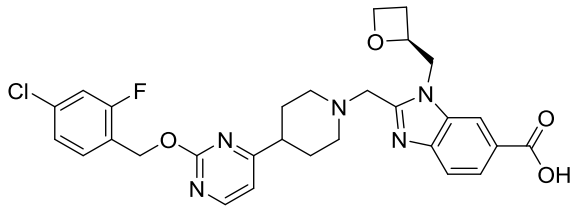
Compuesto 17

Preparado de manera análoga al compuesto 9

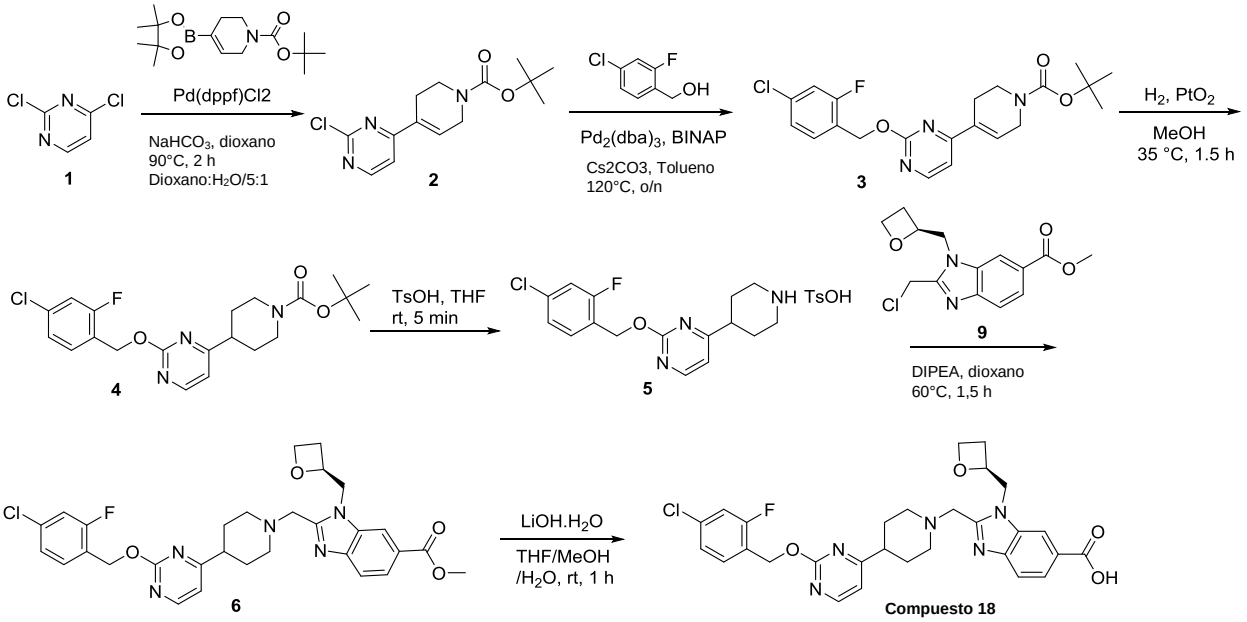
LCMS: $[M+H]^+$ = 591,6; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,74 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,36 – 8,33 (brs, 1 H), 8,05 – 8,00 (m, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz,1 H), 7,53 – 7,43 (m, 2 H), 7,21 – 7,14 (m, 2 H), 6,13 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 2 H), 5,40 – 5,31 (m, 2 H),5,25 – 5,16 (m, 1 H), 4,86 – 4,61 (m, 5H), 4,61 – 4,52 (m, 1 H), 4,40 – 4,31 (m, 1 H), 3,98 (d, J = 11,9Hz, 1 H), 3,80 – 3,68 (brs, 2 H), 3,59 – 3,39 (m, 3 H), 2,81 – 2,70 (m, 1 H), 2,54 – 2,45 (m, 1 H), 2,05 –1,93 (m, 3 H).

Ácido (S)-2-((4-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 18)



Compuesto 18



Paso 1

A una solución de 2,4-dicloropirimidina (5 g, 34,01 mmol, 1,0 eq) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,Seañadió6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (11,56 g, 37,4 mmol, 1,1 eq) en dioxano (60 ml) y agua (12 ml), $NaHCO_3$ (4,29 g, 51,0 mmol, 1,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (497 mg, 3,4 mmol, 0,04 eq). La mezcla se agitó bajo N_2 a 90ºC durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 10:1) para dar 4-(2-cloropirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (7 g, 70%) como un aceite de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 296,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,83 min.

Paso 2

A una mezcla de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 13,56 mmol), (4-cloro-2-fluorofenil)metanol (2,6 g, 16,27 mmol), BINAP (844 mg, 1,36 mmol) y Cs_2CO_3 (8,81 g, 27,12 mmol) en tolueno (80 mL) se añadió $Pa_2(dba)_3$ (622 mg, 0,68 mmol), la reacción se agita a 120°C durante 18 h. La mezcla se filtró y se concentró, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE: EA = 0% ~ 25%) para dar 4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-4-ilo)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,7 g,

47%) como un aceite amarillento pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 420,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,22 min.

Paso 3

A una solución de 4-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,477 mmol, 1,0 eq) en MeOH (8 ml) se añadió PtO_2 (20 mg), la reacción se agitó a RT durante 1,5 h. La mezcla se filtró y se concentró, se purificó mediante Prep-HPLC para dar 4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi) pirimidin-4-il) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 50%) como aceite incoloro. LCMS: $[M+H]^+$ = 422,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,15 min.

Paso 4

A una solución de 4- (2- (4-cloro-2-fluorobenciloxi) pirimidin-4-il) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,021 mmol) en THF (5 ml) se le añadió p-TsOH (203 mg, 1,07 mmol), la reacción se agitó a RT durante 15 min. La mezcla se concentró para dar la sal del ácido 2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi) -4- (piperidin-4-il) pirimidin-4-metilbencenosulfónico (96 mg, en bruto) como un sólido amarillo. El crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 321,8, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,42 min.

Paso 5

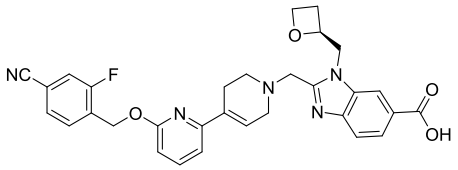
A una solución de sal del ácido 2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-4-(piperidin-4-il) pirimidin-4-metilbencenosulfónico (96 mg, 0,16 mmol), 2-(clorometil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-metilo (40 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (53 mg, 0,41 mmol) en dioxano (12 ml) se agitó a 60°C durante 1,5 h. La mezcla se evaporó, se diluyó con EA (60 ml), se lavó con agua (20 ml x 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2-((4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-metilo (20 mg, 26%) como un sólido de color blanco pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 580,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,96 min.

Paso 6

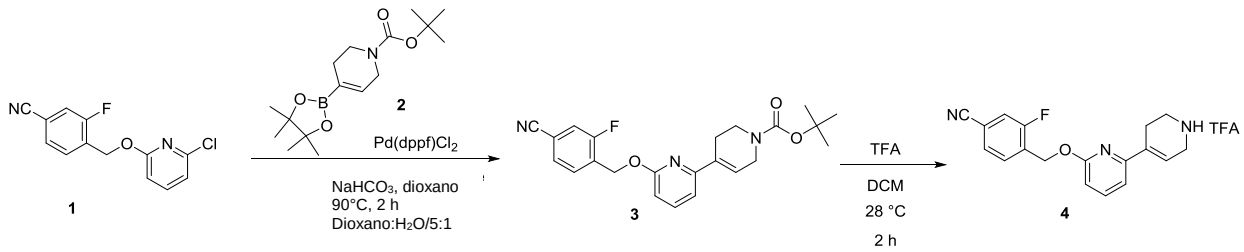
A una solución de 2-((4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-metilo (20 mg, 0,0345 mmol) en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y H_2O (1 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (8 mg, 0,17 mmol) . La reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se evaporó, se diluyó con agua (0,5 ml), se ajustó a pH = 6 con una solución acuosa. HCl (1 N), la solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido (S)-2-((4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (9,3 mg, 47%) como un sólido blanco LCMS: $[M+H]^+$ = 566,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,48 min.

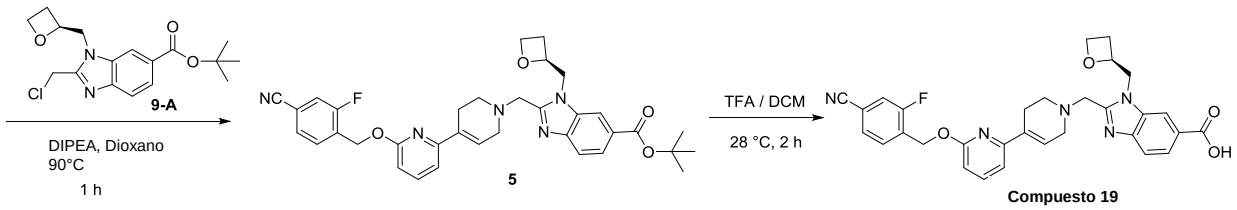
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,25-8,24 (brs, 2 H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,63-7,55 (m, 2 H), 7,51 (dd, J = 1,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 5,09 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz 1 H), 4,82 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz 1 H), 4,67-4,63 (m, 1 H), 4,50 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz 1 H), 4,39 (dd, J = 6, 5,6 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,80 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,00 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 2,87 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 2,72-2,61 (m, 2 H), 2,44 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 2,26-2,14 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 2 H), 1,72-1,64 (m, 2 H).

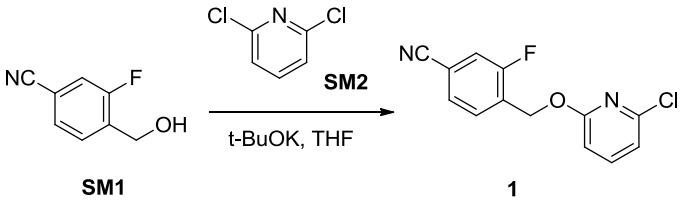
Ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 19)



Compuesto 19







Paso 1

A una suspensión agitada de t-BuOK (31,3 g, 279,7 mmol) en THF (500 ml) se le añadió 3-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (28,1 g, 186,5 mmol) en porciones entre 10-15°C. La mezcla se agitó a 15°C durante 45 min y se añadió 2,6-dicloropiridina (23,0 g, 155,4 mmol) en varias porciones a la mezcla de reacción a 15°C y la mezcla se agitó a 15°C durante 18 h. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso (1000 ml). Se añadió EtOAc (1000 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. La capa orgánica se separó y la solución acuosa. capa extraída con EtOAc (2x 600 mL). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (500 ml). se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para obtener 4-((6-cloropiridin-2-iloxi)metil)-3-fluorobenzonitrilo (26,0 g, 64% de rendimiento) en forma de sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,67 – 7,63 (t, J =7,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (t, J =7,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,46 (dd, J1 =8,0 Hz, J2 =1,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (dd, J1 =9,2 Hz, J2 =1,2 Hz,1H), 6,97 – 6,95 (d, J =7,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,73 (d, J =8,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H).

Paso 1a

Una mezcla de 4-[(6-cloro-2-piridil)oximetil]-3-fluoro-benzonitrilo (1 g, 3,81 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,29 g, 4,19 mmol), Pd(dppf)Cl2 (278,3 mg, 0,38 mmol) y $NaHCO_3$ (479,69 mg, 5,71 mmol) en dioxano (20 ml) y se agitó H_2O (4 g, 222,22 mmol) durante 2 h a 90ºC bajo N_2, hasta que la reacción se completó como se indica por LCMS. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos/EtOAc = 0~11%) para dar el producto deseado 4- [6- [(4-ciano-2-fluoro-fenil) metoxi] -2-piridil] -3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,63 mmol, 95,4% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 410,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,22 min.

Paso 2

A una solución de 4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,66 mmol) en DCM (20 ml) se añadió lentamente TFA (7,40 g, 64,90 mmol, 5 ml). La reacción se agitó a 28°C durante 2 h. Una vez completada la reacción determinada por LCMS, la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 3-fluoro-4-[[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-piridil]oximetil]benzonitrilo (1,8 g, 3,94 mmol) sal TFA como un líquido amarillento pálido. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 310,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,42 min.

Paso 3

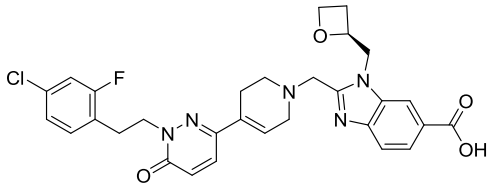
Una mezcla de 3-fluoro-4-[[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-piridil]oximetil]benzonitrilo(340mg,0,80mmol),2-(clorometil)-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (225 mg, 670 mmol) y DIPEA (216,42 mg, 1,67 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó durante 1 h a 90°C, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos/EtOAc = 20: 1) para dar el producto deseado 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (366 mg, 0,31 mmol) como un sólido de color marrón pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 610,0; Tiempo de retención (10 mM $NH_4H\ CO_3$) = 1,87 min.

Paso 4

A una solución de 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]Metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,30 mmol) en DCM (6 ml) se añadió lentamente TFA (2,96 g, 25,96 mmol, 2 ml) en DCM (2 ml) a 28ºC y se agitó durante 1 h. Una vez completada la reacción según se juzgó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el producto bruto se purificó por Prep-HPLC (NH_4HCO_3 10 mM) para producir ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (54 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 554,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,42 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,73-12,72 (brs, 1 H), 8,27-8,26 (brs, 1 H), 7,90 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (dt, J = 13,2, 8,0 Hz, 4 H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,85 – 6,61 (m, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 5,15 – 5,02 (m, 1 H), 4,80 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1 H), 4,71 – 4,60 (m, 1 H), 4,40 (ddt, J = 11,9, 8,9, 6,0 Hz, 2 H), 4,07 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,28 – 3,17 (m, 2 H), 2,73 (d, J = 2,5 Hz, 2 H), 2,70 – 2,60 (m, 1 H), 2,43-2,42 (m, 2 H), 2,44 – 2,34 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 20)



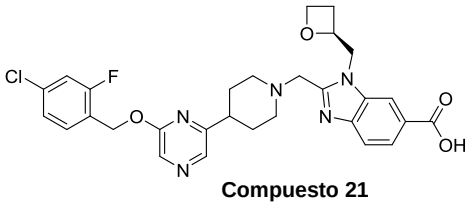
Compuesto 20

Preparado de manera análoga al compuesto 26

LCMS: $[M+H]^+$ = 578,2, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,34 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,35 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 23,2, 9,2 Hz, 2 H), 7,10 (ddt, J = 10,1, 8,1, 5,0 Hz, 3 H), 6,90 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 6,41-6,40 (brs, 1 H), 5,23 (tt, J = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 4,90 – 4,81 (m, 1 H), 4,72 (dd, J = 15,4, 2,5 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J = 13,9, 7,9 Hz, 1 H), 4,52 – 4,45 (m, 1 H), 4,42 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,17 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,29-3,28 (brs, 2 H), 3,14 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,86 – 2,71 (m, 3 H), 2,56 – 2,47 (m, 1 H), 2,36-2,35 (brs, 2 H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 21)



Compuesto 21

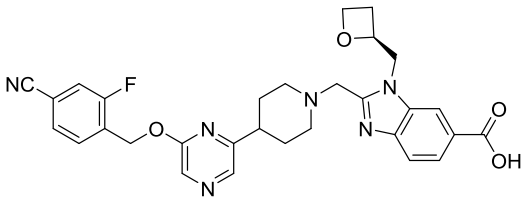
Preparado de manera análoga al compuesto 18

LCMS: $[M+H]^+$ = 566,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,45 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 3,4 Hz, 2 H), 7,80 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,67 – 7,54 (m, 2 H), 7,49 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 5,13 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,81 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 15,1, 2,5 Hz, 1 H), 4,51 – 4,31 (m, 2 H), 3,97 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,02 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,87 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 2,74 –

2,68 (m, 2 H), 2,46 – 2,38 (m, 1 H), 2,33 – 2,11 (m, 2 H), 1,81 – 1,72 (m, 4 H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)pirazin-2-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 22)



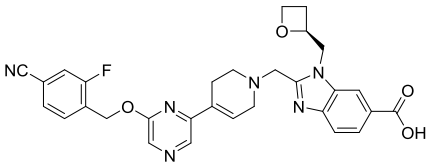
Compuesto 22

Preparado de manera análoga al compuesto 18

LCMS: $[M+H]^+$ = 557,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,35 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,78 – 7,70 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 5,16 – 5,04 (m, 1 H), 4,81 (dd, J = 15,1, 7,2 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 15,1, 2,5 Hz, 1 H), 4,49 (dd, J = 13,6, 7,8 Hz, 1 H), 4,39 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,00 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,86 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,79 – 2,63 (m, 2 H), 2,48 – 2,37 (m, 1 H), 2,25 – 2,16 (m, 2 H), 1,83 – 1,60 (m, 4 H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 23)



Compuesto 23

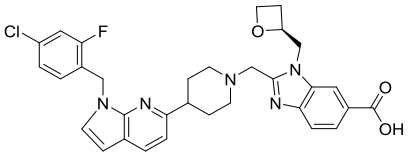
Preparado de manera análoga al compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 555,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,35 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 (s, 1 H), 8,29 – 8,18 (m, 2 H), 7,91 (dd, J = 10,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,78 – 7,69 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 5,10 – 4,98 (m, 1 H), 4,79 (dd, J = 15,2, 7,2 Hz, 1 H),

4,64 (dd, J = 15,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,46 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1 H), 4,36 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,28 – 3,25 (m, 2 H), 2,78 – 2,75 (m, 2 H), 2,68 – 2,63 (m, 1 H), 2,53 – 2,51 (m, 2 H), 2,42 – 2,39 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 24)



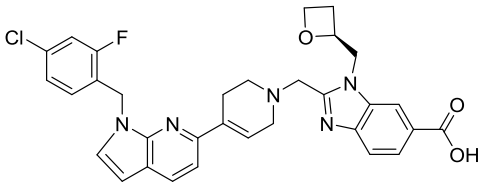
Compuesto 24

Preparado de manera análoga al compuesto 26

LCMS: $[M+H]^+$ = 588,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,41 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,29 – 8,25 (brs, 1 H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 9,9, 1,9 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 5,16 – 5,08 (m, 1 H), 4,81 (dd, J = 15,1, 7,4 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 12,6 Hz, 1 H), 4,52 – 4,35 (m, 2 H), 3,97 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 2,86 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 2,78 – 2,67 (m, 2 H), 2,47 – 2,41 (m, 1 H), 2,34 – 2,17 (m, 2 H), 1,88 – 1,73 (m, 4 H).

Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 25)



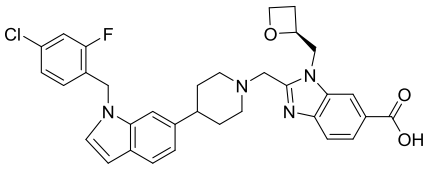
Compuesto 25

Preparado de manera análoga al compuesto 26

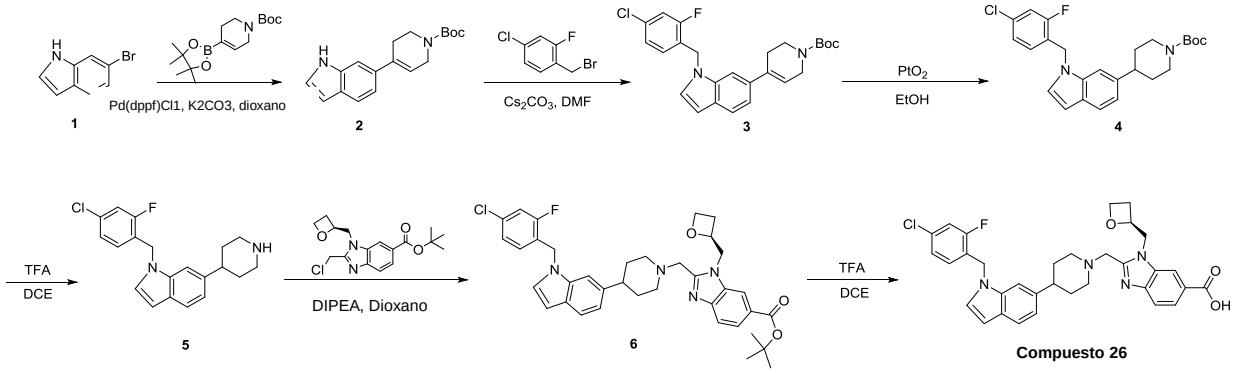
LCMS: $[M+H]^+$ = 586,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,39 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,34 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,01-7,99 (m, 1 H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,37-7,32 (m, 2 H), 7,22-7,07 (m, 3 H), 6,62 (brs, 1 H), 6,47 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,51 (brs, 2 H), 5,27-5,24 (m, 1 H), 4,88 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,73 (dd, J = 4,8, 15,2 Hz, 1 H), 4,63-4,60 (m, 1 H), 4,50-4,45 (m, 1 H), 4,15 (dd, J = 13,6, 49,2 Hz, 2 H), 3,36-3,33 (m, 2 H), 2,94-2,91 (m, 2 H), 2,82-2,74 (m, 3 H), 2,54-2,47 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-indol-6-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 26)



Compuesto 26



Paso 1

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (618,4 mg, 2 mmol) en dioxano (30 ml)/H_2O (5 ml) se añadió 6-bromo-1 H-indol (392 mg, 2 mmol), Pd(dppf)Cl2 (100 mg, 10%) y K_2CO_3 (0,83 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 tres veces, se calentó a 80ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a RT, se inactivó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron para dar 4-(1h-indol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (730 mg, 100% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS: $[M-55]^+$ = 243,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,97 min.

Paso 2

A una mezcla de 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (0,55 g, 2,45 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 4-(1h-indol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,73 g, 2,45 mmol) y Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se enfrió a RT, se inactivó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 30: 1) para dar 4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-indol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (730 mg, 68% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 441,0; pureza = 62,0% (254 nm); Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,45 min.

Paso 3

A una mezcla de 4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-indol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,45 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió PtO_2 (20 mg, 10%). La mezcla de reacción se purgó con H_2 tres veces y se agitó a RT durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-indol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 100% de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS: $[M-55]^+$ = 387,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,42 min.

Paso 4

A una mezcla de 4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-indol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,45 mmol, 1,0 eq) en DCE (15 mL) se añadió TFA (3 mL, exceso). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad para dar 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-(piperidin-4-il)-1h-indol (150 mg, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+$ = 343,0; Pureza = 64,3% (254 nm); Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,01 min.

Paso 5

A una mezcla de 2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (80 mg, 0,24 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-(piperidin-4-il)-1H-indol (110 mg, 0,32 mmol), DIPEA (125 mg,

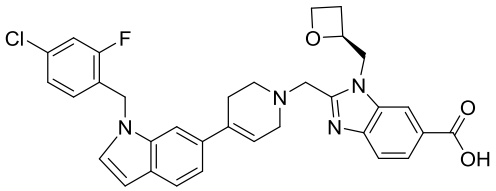
0,97 mmol) y NaI (10 mg 0,067 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-indol-6-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (11 mg, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 643,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,44min.

Paso 6

A una mezcla de 2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-indol-6-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (11 mg, 0,017 mmol) en DCE (15 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante Prep-HPLC para dar ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-indol-6-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (1,8 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 587,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,60 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (s, 1 H), 7,81 – 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,64 – 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,48 – 7,44 (m, 2 H), 7,37 – 7,36 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,23 – 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,02– 6,97 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,95 – 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,43 – 6,42 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,10 – 5,09 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 4,80 – 4,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,51 – 4,49 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,39 – 4,37 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 3,97 – 3,93 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,80 – 3,76 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,02 – 2,85 (m, 6H), 2,68 – 2,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 2,22 – 1,64 (m, 4 H).

Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1h-indol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 27)



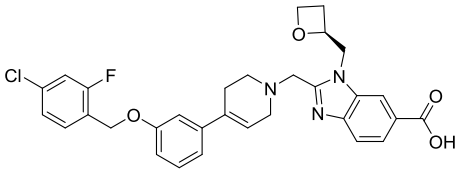
Compuesto 27

Preparado de manera análoga al compuesto 26

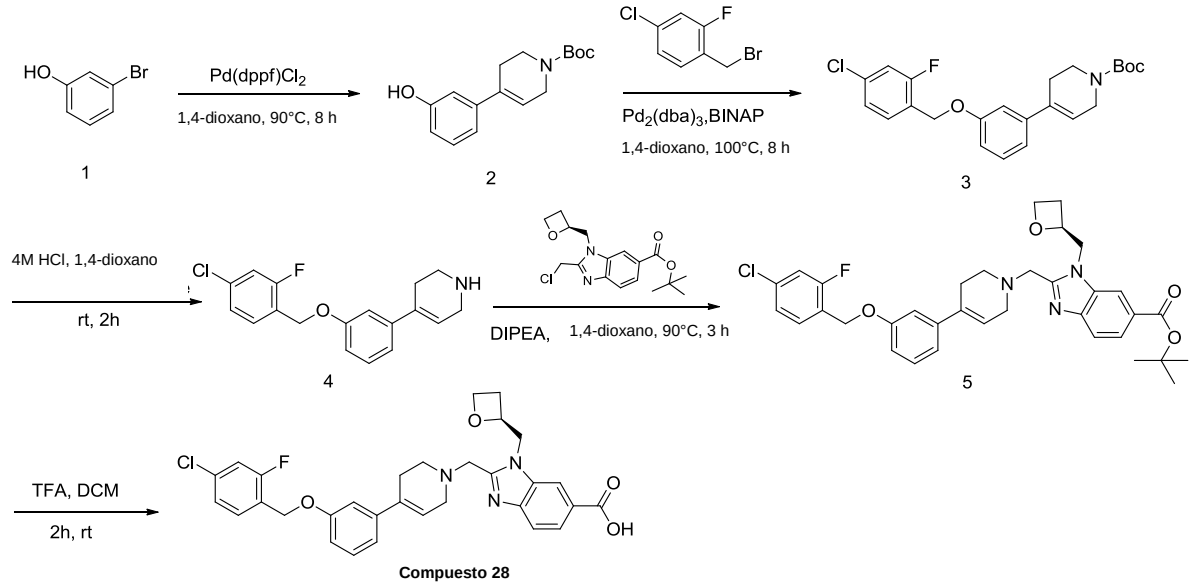
LCMS: $[M+H]^+$ = 585,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,60 min.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 – 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,74 (s, 2 H), 7,64 – 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,18 – 7,13 (m, 3 H), 7,03 – 7,02 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,77 – 6,73 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,57 – 6,56 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,38 – 5,30 (m, 4 H), 5,16 – 5,13 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 4,61 – 4,56 (m, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 2,70 – 2,68 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 2,27 – 2,23 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,05 – 2,02 (t, J = 6,0 Hz, 4 H), 1,69– 1,60 (m, 4 H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 28)



Compuesto 28



Compuesto 28

Paso 1

A una solución de 3-bromofenol (1,0 g, 5,8 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 6,4 mmol) y Cs_2CO_3 (3,8 g, 11,6 mmol) y Pd(dppf)Cl2 (416 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 90°C durante 8 h. La mezcla se filtró a través de Celite para dar una solución, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3), la combinación orgánica se lavó con salmuera (150 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para dar producto crudo. El producto bruto se purificó mediante Pre-TLC (PE:EA = 2:1) para dar 4-(3-hidroxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,51 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 221, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,81 min.

Paso 2

A una solución de 4-(3-hidroxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (223 mg, 1,0 mmol) y Pd2(dba)3 (91,5 mg, 0,1 mmol) y BINAP (62,2 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 100°C durante 8 h. La reacción se enfrió a RT y la reacción se diluyó con agua (150 ml), se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). La combinación orgánica se lavó con salmuera (150 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para dar producto crudo. Luego, el producto bruto se purificó mediante Pre-TLC (PE:EA = 3:1) para dar 4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (241 mg, 57,8% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 363, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,04 min.

Paso 3

A una solución de 4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (322 mg, 0,77 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl/1,4-dioxano (1,2 mL). La mezcla se agitó a RT durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La combinación orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante Pre-TLC (PE:EA = 5:1) para dar 4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (198 mg) como un color amarillo petróleo. LCMS: $[M+H]^+$ = 318, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,61 min.

Paso 4

A una solución de 4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (90 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió (S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 0,28 mmol) y se añadió DIPEA (0,3 ml, 1,4 mol). La mezcla se agitó a 90°C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron y se concentraron al vacío para dar un producto bruto, que se purificó por pre-TLC para dar (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (80 mg,

46% de rendimiento) como un sólido amarillo.

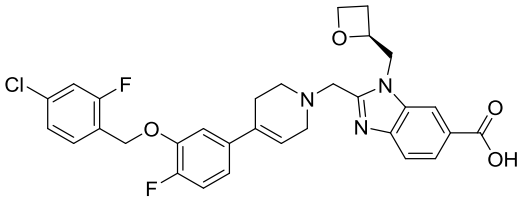
LCMS: $[M+H]^+$ = 618, Tiempo de retención (10mM NH_4HCO_3) = 2,36 min.

Paso 5

A una solución de (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)A-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,13 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,93 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 3 h. La reacción se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó por pre-HPLC (NH_4HCO_3) para dar ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (18,5 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 562,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,40 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,21-8,20 (brs, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,25 (ddd, J = 6,3, 5,6, 2,0 Hz, 3 H), 7,11 – 7,02 (m, 2 H), 6,89 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1 H), 6,13-6,12 (brs, 1 H), 5,28 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,92 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,77 – 4,71 (m, 1 H), 4,63 (dd, J = 13,4, 8,2 Hz, 1 H), 4,53 – 4,46 (m, 1 H), 4,14 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 4,03 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,25 (d, J = 2,4 Hz, 2 H), 2,80 (ddd, J = 22,5, 12,9, 7,2 Hz, 3 H), 2,62 – 2,48 (m, 3 H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 29)



Compuesto 29

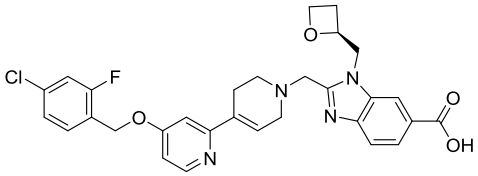
Preparado de manera análoga al compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 580,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,59 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26-8,25 (brs, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,69 – 7,58 (m, 2 H), 7,52 (dd, *J* = 9,9, 2,0 Hz, 1 H), 7,38 – 7,30 (m, 2 H), 7,17 (dd, *J* = 11,2,

8,6 Hz, 1 H), 7,02-7,01 (brs, 1 H), 6,16-6,15 (brs, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 5,06 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 4,79 (dd, *J* = 14,8, 6,9 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 4,47 (dd, *J* = 13,2, 7,9 Hz, 1 H), 4,39 – 4,29 (m, 1 H), 4,06 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 3,91 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 3,19-3,18 (brs, 2 H), 2,75-2,74 (brs, 2 H), 2,66 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 2,48 – 2,45 (m, 2 H), 2,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 30)



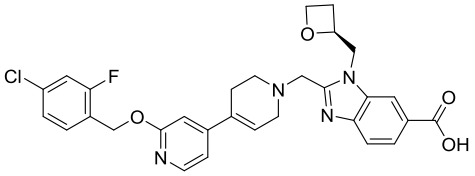
Compuesto 30

Preparado de manera análoga al compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 563,2, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,29 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,33 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 5,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,59-6,58 (brs, 1 H), 5,25 (s, 3 H), 4,96 (m, 1 H), 4,74 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J = 15,0, 5,9 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,31 – 3,28 (m, 2 H), 2,88-2,87 (brs, 2 H), 2,78 (m, 1 H), 2,67-2,66 (brs, 2 H), 2,53 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((2'-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 31)



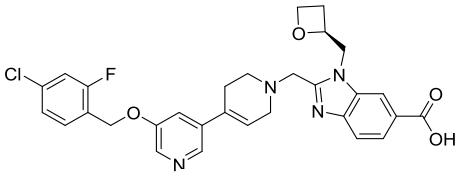
Compuesto 31

Preparado de manera análoga al compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 563,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,54 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,25 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 1 H), 6,86 – 6,81 (brs, 1 H), 6,51 – 6,45 (m, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 5,05 (dt, J = 6,8, 4,4 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J = 15,3, 7,2 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 15,2, 2,8 Hz, 1 H), 4,50 – 4,42 (m, 1 H), 4,38 – 4,32 (m, 1 H), 4,05 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,23 – 3,17 (m, 2 H), 2,78 – 2,70 (m, 2 H), 2,69 – 2,62 (m, 1 H), 2,46 – 2,41 (m, 3 H).

Ácido (S)-2-((5-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 32)



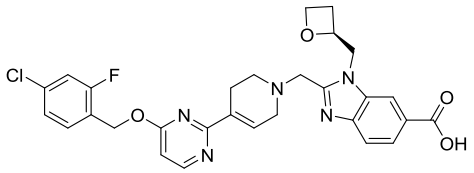
Compuesto 32

Preparado de manera análoga al compuesto 28

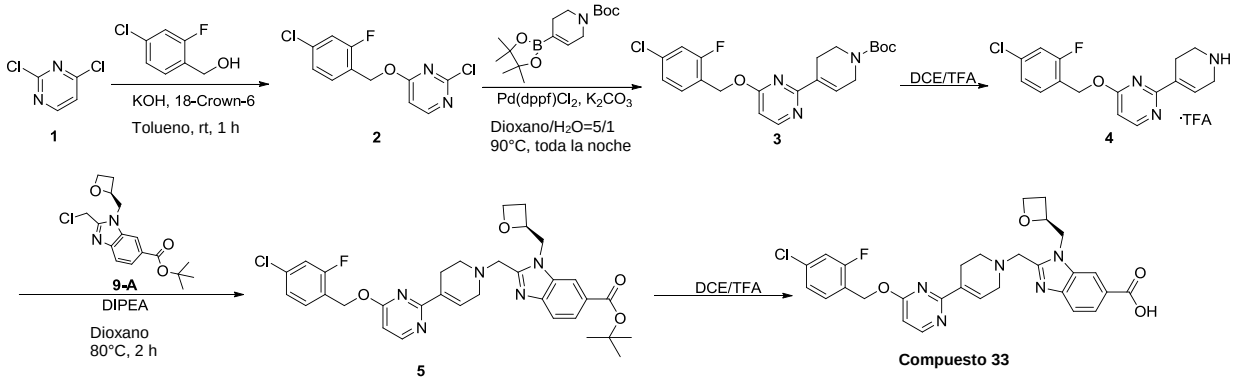
LCMS: $[M+H]^+$ = 563,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,26 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,30 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 2 H), 7,81 (dd, J =8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,68 – 7,59 (m, 2 H), 7,53 – 7,48 (m, 2 H), 7,35 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 6,35 – 6,27(brs, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 5,10 – 5,03 (m, 1 H), 4,80 (dd, J = 15,3, 7,2 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 15,2, 2,7 Hz,1 H), 4,51 – 4,43 (m, 1 H), 4,39 – 4,32 (m, 1 H),4,07 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,23 – 3,15 (m, 2 H), 2,80 – 2,71 (m, 2 H), 2,70 – 2,63 (m, 1 H), 2,47 – 2,30 (m, 3 H).

Ácido (S)-2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 33)



Compuesto 33



1 2 3 4 5 Compuesto 33

Paso 1

A una solución de 2,4-dicloropirimidina (1,0 g, 6,8 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió (4-cloro-2-fluorofenil)metanol (1,2 g, 7,48 mmol), KOH (419 mg, 7,48 mol) y 18-corona-6 (90 mg, 0,34 mmol), y la solución resultante se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (50 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE:EA = 0% ~ 28%). para dar 2-cloro-4- (4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidina (3,6 g, 95%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 272,8, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,01 min.

Paso 2

A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,17 g, 10,25 mmol) en dioxano (100 ml) y H_2O (20 ml) se añadió 2-cloro-4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidina (2,8 g, 10,25 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (500 mg, 1,03 mmol) y K_2CO_3 (4,24 g, 30,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad, se

extrajo con EtOAc/H_2O, la capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 50/1) para dar el producto bruto, luego se purificó mediante prep-HPLC para dar 4-(4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (364 mg, 8,5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 420,0, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,31 min.

Paso 3

A una mezcla de 4-(4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,476 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadió a TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad para dar 4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidina (270 mg, 100% de rendimiento) como un color amarillo claro. sólido. LCMS: $[M+H]^+$ = 320,0, Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,74 min.

Paso 4

A una mezcla de 2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (140 mg, 0,41 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió 4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidina (180 mg, 0,41 mmol) y DIPEA (215 mg, 1,66 mmol) y NaI (10 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se extrajo con EtOAc/H_2O, después de eliminar el solvente para dar 2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (86 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+$ = 620,0, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,28 min.

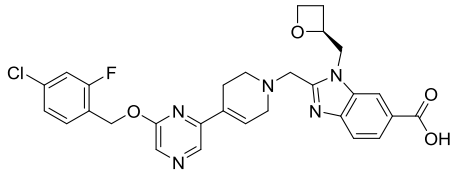
Paso 5

A una mezcla de 2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (86 mg, 0,134 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante prep-HPLC para dar Ácido (S)-2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-

il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (28 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 564,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,48 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 – 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,26 – 8,25 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,83 – 7,80 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1 H), 7,66 – 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 – 7,56 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,50 – 7,47 (dd, J1 = 10,0 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1 H), 7,33 – 7,30 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,82 – 6,80 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 5,08 – 5,05 (dd, J1 = 7,2 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1 H), 4,83 – 4,77 (dd, J1 = 15,2 Hz, J2 = 7,2 Hz, 1 H), 4,67 – 4,62 (dd, J1 = 15,2 Hz, J2 = 2,8 Hz, 1 H), 4,48 – 4,44 (m, 1 H), 4,39 – 4,33 (m, 1 H), 4,11 – 4,07 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,95 – 3,91 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,30 – 3,26 (m, 2 H), 2,76 – 2,72 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,67 – 2,63 (m, 1 H), 2,59 (s, 2 H), 2,44 – 2,37 (m, 2 H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 34)



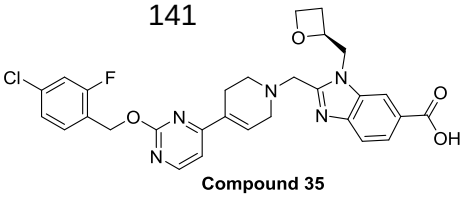
Compuesto 34

Preparado de manera análoga al compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 564,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,51 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,67 – 7,56 (m, 2 H), 7,50 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 6,86-6,85 (brs, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 5,06 (dd, J = 14,2, 7,0 Hz, 1 H), 4,79 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1 H), 4,69 – 4,60 (m, 1 H), 4,47 (dd, J = 13,7, 7,5 Hz, 1 H), 4,36 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,29 – 3,21 (m, 2 H), 2,79 – 2,75 (m, 2 H), 2,68 – 2,64 (m, 1 H), 2,56-2,55 (brs, 2 H), 2,45 – 2,30 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-4-il)-3,6-



Compound 35

dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 35)

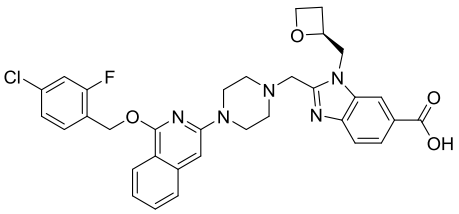
Compuesto 35

Preparado de manera análoga al compuesto 18

LCMS: $[M+H]^+$ = 564,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,46 min.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz 1 H), 8,15-8,14 (brs, 1 H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 4,4 8 Hz, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,92-6,91 (brs, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 5,19-5,17 (m, 1 H), 4,81-4,74 (m, 1 H), 4,72-4,65 (m, 1 H), 4,64 (dd, J = 8,8 8 Hz, 1 H), 4,39-4,36 (m, 1 H), 4,35-4,13 (m, 2 H), 3,46-3,19 (m, 2 H), 3,01-2,84 (m, 1 H), 2,74-2,66 (m, 3 H), 2,48-2,40 (m, 2 H).

Ácido (S)-2-((4-(1-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)isoquinolin-3-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 36)



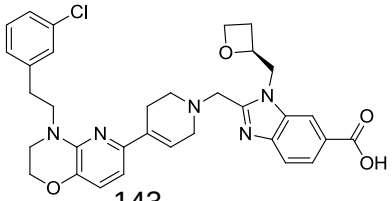
Compuesto 36

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 616,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,69 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,29 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 – 7,63 (m, 2 H), 7,62 – 7,57 (m, 1 H), 7,54 – 7,48 (m, 2 H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 5,17 – 5,08 (m, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 4,39 (m, 1 H), 4,01 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3,49 (m, 4 H), 2,76 – 2,68 (m, 1 H), 2,60 (m, 4 H), 2,47 – 2,40 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(4-(3-clorofenetil)-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2 H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 37)



Compound 37

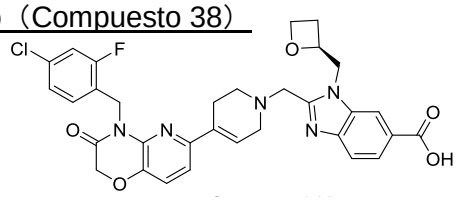
Compuesto 37

Preparado de manera análoga al Compuesto 26

LCMS: $[M+H]^+$ = 600,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,55 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,31-8,30 (brs, 1 H), 7,99 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,28-7,27 (brs, 1 H), 7,26 – 7,21 (m, 1 H), 7,18 – 7,15 (m, 2 H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,53-6,52 (brs, 1 H), 5,27 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 4,74 (dd, J = 15,4, 2,6 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 13,9, 7,8 Hz, 3 H), 4,48 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 4,14 – 4,09 (m, 2 H), 4,07 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,88 – 3,78 (m, 2 H), 3,45 – 3,38 (m, 2 H), 2,95 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,88 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,83 – 2,76 (m, 1 H), 2,67-2,66 (brs, 2 H), 2,56 – 2,49 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 h-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico（Compuesto 38）



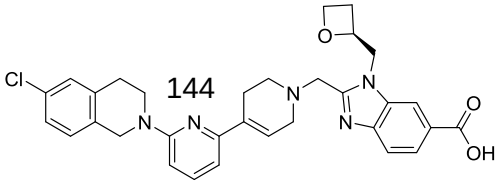
Compuesto 38

Preparado de manera análoga al Compuesto 26

LCMS: $[M+H]^+$ =618,2, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,44 min.

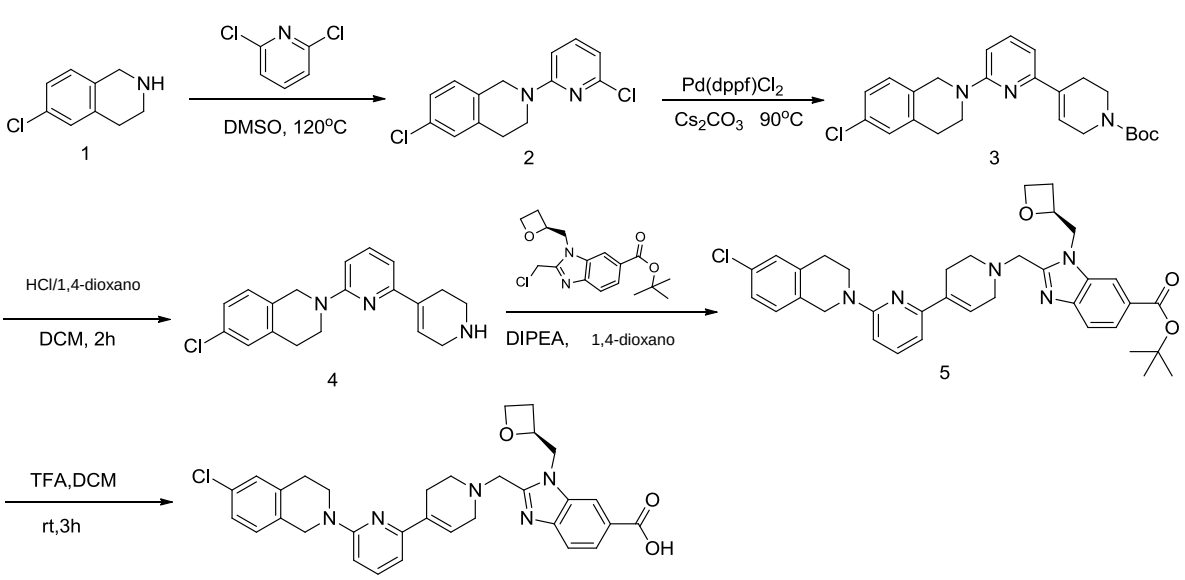
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,25 (s, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,47 – 7,35 (m, 2 H), 7,30 – 7,12 (m, 3 H), 6,48 (s, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 5,08 – 4,98 (m, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,77 (dd, J = 15,4, 7,3 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 12,6 Hz, 1 H), 4,45 (dd, J = 13,7, 7,7 Hz, 1 H), 4,35 (dt, J = 9,0, 6,0 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,88 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,16 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,70 (dd, J = 13,3, 8,5 Hz, 2 H), 2,64 – 2,57 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H).

Ácido (S)-2-((6-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 H)-il)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 39)



Compound 39

Compuesto 39



Compuesto 39

Paso 1

A una solución de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (500 mg, 30 mmol, 1,0 eq) en DMSO (30 ml) se le añadió 2,6-dicloropiridina (480 mg, 33 mmol), la mezcla se agitó a 120°C durante 8 h. La reacción se enfrió a RT y se concentró al vacío para dar un producto bruto, el producto bruto se purificó mediante prep-TLC (PE: EA = 5:1) para dar 6-cloro-2- (6-cloropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (620 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 279, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,23 min.

Paso 2

A una solución de 6-cloro-2-(6-cloropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (310 mg, 1,11 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (413 mg, 1,11 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (79 mg, 0,111 mmol) y Cs_2CO_3 (1,08 g, 3,33 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 90°C durante 8 h. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La combinación

orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para dar un producto bruto. Se purificó por filtración con PE para dar 6-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (157 mg, 54% de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: $[M+H]^+$ = 426, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,58 min.

Paso 3

A una solución de 6-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (157 mg, 0,37 mmol) en DCM (16 ml) y se añadió HCl/1,4-dioxano (2 ml), la reacción se agitó a RT durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La combinación orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante prep-TLC (PE:EA = 5:1) para dar 6-cloro-2-(1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (65 mg, 54% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 326, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,46 min.

Paso 4

A una solución de 6-cloro-2-(1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (65 mg, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió (S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (66 mg, 0,2 mmol) y se añadió DIPEA (0,1 ml, 1 mol). La mezcla se agitó a 90°C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La combinación orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante prep-TLC (PE:PA = 3:1) para dar (R)-2-((6-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 626, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,13 min.

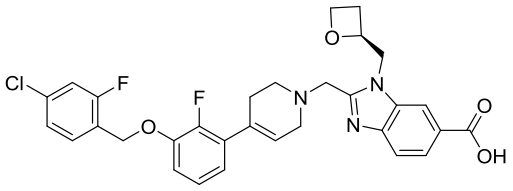
Paso 5

A una solución de (S)-2-((6-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-

carboxilato de terc-butilo (45 mg, 0,072 mmol) en DCM (8 ml) se añadió TFA (2 ml, 26,93 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 3 h. La reacción se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido (S)-2-((6-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (5,4 mg, 13% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 570,2, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,59 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,35-8,34 (brs, 1 H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,67-6,66 (brs, 1 H), 5,26-5,25 (m, 1 H), 4,89-4,88 (brs, 1 H), 4,74 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,88 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,31 – 3,25 (m, 2 H), 2,97 – 2,88 (m, 4 H), 2,78-2,77 (brs, 1 H), 2,71-2,70 (brs, 2 H), 2,53-2,52 (brs, 1 H).

<u>Ácido (S)-2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2 H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 40)</u>



Compuesto 40

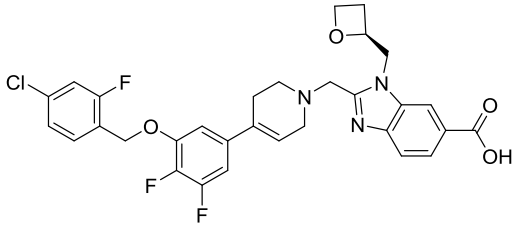
Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 580,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,41 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,25 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,68 – 7,55 (m, 2 H), 7,51 (dd, J = 10,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 6,7 Hz, 1 H), 5,94-5,93 (brs, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 5,07 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J = 14,9, 7,2 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 4,47 (dd, J = 14,0, 7,4 Hz, 1 H), 4,36 (dd, J = 14,7, 5,8 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,90 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,24 – 3,08 (m, 2 H), 2,74 – 2,62 (m, 3 H), 2,46 - 2,38

(m, 3 H).

Ácido (S)-2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-4,5-difluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2 H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 41)



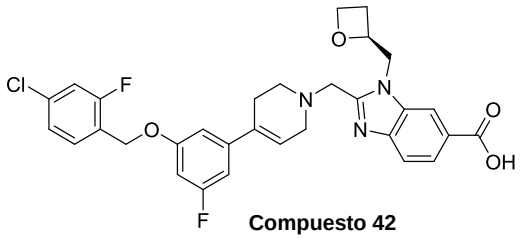
Compuesto 41

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 598,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,64 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,24 (s, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 14,9, 8,2 Hz, 2 H), 7,53 (dd, *J* = 10,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,10 (dd, *J* = 11,8, 6,7 Hz, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 5,11 – 5,00 (m, 1 H), 4,79 (dd, *J* = 15,2, 7,2 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 12,7 Hz, 1 H), 4,47 (dd, *J* = 13,6, 7,7 Hz, 1 H), 4,36 (dt, *J* = 9,0, 6,0 Hz, 1 H), 4,06 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 3,91 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 3,25 – 3,10 (m, 2 H), 2,79 – 2,58 (m, 3 H), 2,47 – 2,31 (m, 3 H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2 H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 42)



Compuesto 42

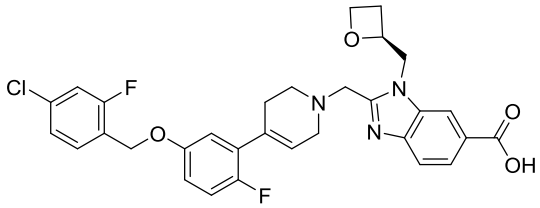
Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 580,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,41 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1 H), 7,99 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J*= 8,5 Hz, 1 H), 7,53 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,29 – 7,24 (m, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 6,81 (d, *J* =10,1 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,28 – 5,21 (m, 1 H), 5,13-5,12

(brs, 2 H), 4,88 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,73 (dd, *J* = 15,3, 2,5 Hz, 1 H), 4,64 (dd, *J* = 13,9, 7,8 Hz, 1 H), 4,47 (dt, *J* = 9,0, 5,9 Hz, 1 H), 4,16 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 4,05 (d, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 3,22 (dd, *J* = 31,9, 14,1 Hz, 2 H), 2,90 – 2,81 (m, 2 H), 2,81 – 2,72 (m, 1 H), 2,46-2,60 (m, 3 H).

Ácido (S)-2-((4-(5-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 43)



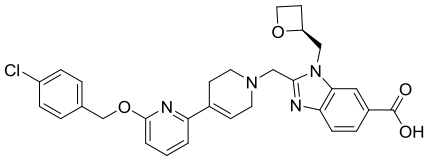
Compuesto 43

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 580,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,61 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26-8,25 (brs, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 1,6 6,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J* = 8 8,4 Hz, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 2 8 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 1,6 6,4 Hz, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 9,2 1,6 Hz, 1 H), 6,97-6,91 (m, 2 H), 5,99-5,98 (brs, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 5,08 (dd, *J* = 2 4,8 Hz, 1 H), 4,82 (dd, *J* = 7,2 8 Hz, 1 H), 4,67 (dd, *J* = 2,4 12,8 Hz, 1 H), 4,48 (dd, *J* = 5,6 8 Hz, 1 H), 4,38-4,35 (m, 1 H), 4,07 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 3,92 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 3,19 (dd, *J* = 2 3,6 Hz, 2 H), 2,75-2,723 (m, 2 H), 2,69-2,65 (m, 1 H), 2,44-2,38 (m, 3 H).

Ácido (S)-2-((6-((4-clorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 44)



Compuesto 44

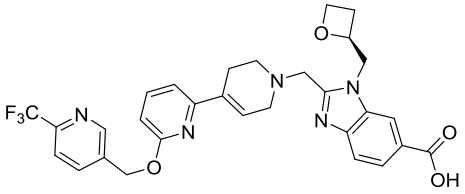
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 545,0; Tiempo de retención (10 mM NH4HCO3) = 1,55

min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 – 8,25 (brs, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,71 – 7,64 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,10 – 5,03 (m, 1 H), 4,80 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 15,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,50 – 4,43 (m, 1 H), 4,40 – 4,33 (m, 1 H), 4,07 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,33 – 3,26 (m, 1 H), 3,26 – 3,12 (m, 2 H), 2,78 – 2,69 (m, 2 H), 2,69 – 2,61 (m, 1 H), 2,49 – 2,31 (m, 2 H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((4-(6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2 H)-il)metil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 45)



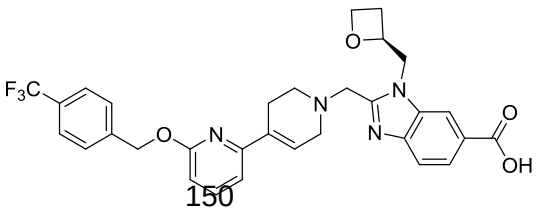
Compuesto 45

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 580,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,48 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,86 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,14 – 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 – 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,83 – 7,80 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1 H), 7,72 – 7,64 (m, 2 H), 7,10 – 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,79 – 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 5,07– 5,04 (q, 1 H), 4,82 – 4,76 (m, 1 H), 4,66 – 4,62 (t, J =2,0 Hz, 1 H), 4,48 – 4,43 (m, 1 H), 4,38 – 4,32 (m, 1 H), 4,08 – 4,05 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,93 – 3,89 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,28 – 3,21 (t, J = 18,4 Hz, 4 H), 2,74 (s, 2 H), 2,67 – 2,62 (m, 1 H), 2,41 – 2,36 (m, 1 H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 46)



Compound 46

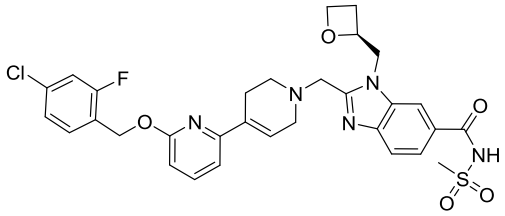
Compuesto 46

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

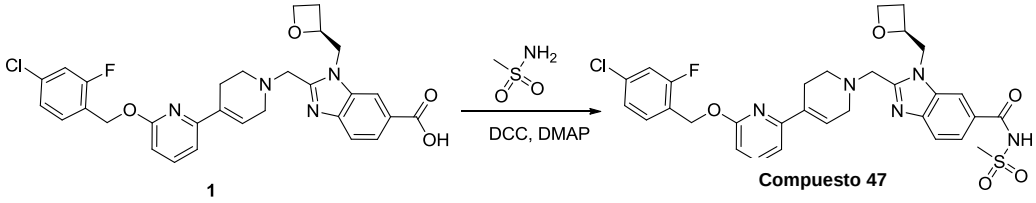
LCMS: $[M+H]^+$ = 579,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,60 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 – 8,24 (brs, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,69 (dt, J = 14,1,8,2 Hz, 6H), 7,08 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,75 – 6,70 (brs, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 5,10– 5,02 (m, 1 H), 4,80 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1 H), 4,68 – 4,58 (m, 1 H), 4,49 – 4,43 (m, 1 H), 4,39 – 4,33(m, 1 H), 4,07 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,25 – 3,16 (m, 2 H), 2,77 – 2,68 (m, 2 H),2,68 – 2,60 (m, 1 H), 2,48 – 2,31 (m, 3 H).

(S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-N-(metilsulfonil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxamida (Compuesto 47)



Compuesto 47



1 **Compuesto 47**

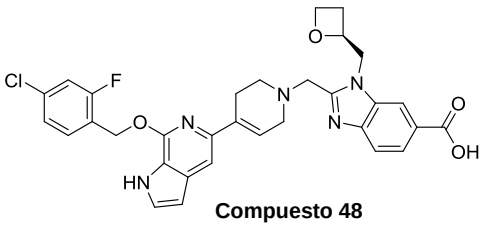
Paso 1

Se añadió DCC (88 mg, 0,426 mmol) en DCM (3 ml) a una solución de ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (80 mg, 0,142 mmol), DMAP (52 mg, 0,426 mmol) y metanosulfonamida (41 mg, 0,426 mmol) en DCM (7 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 8 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se

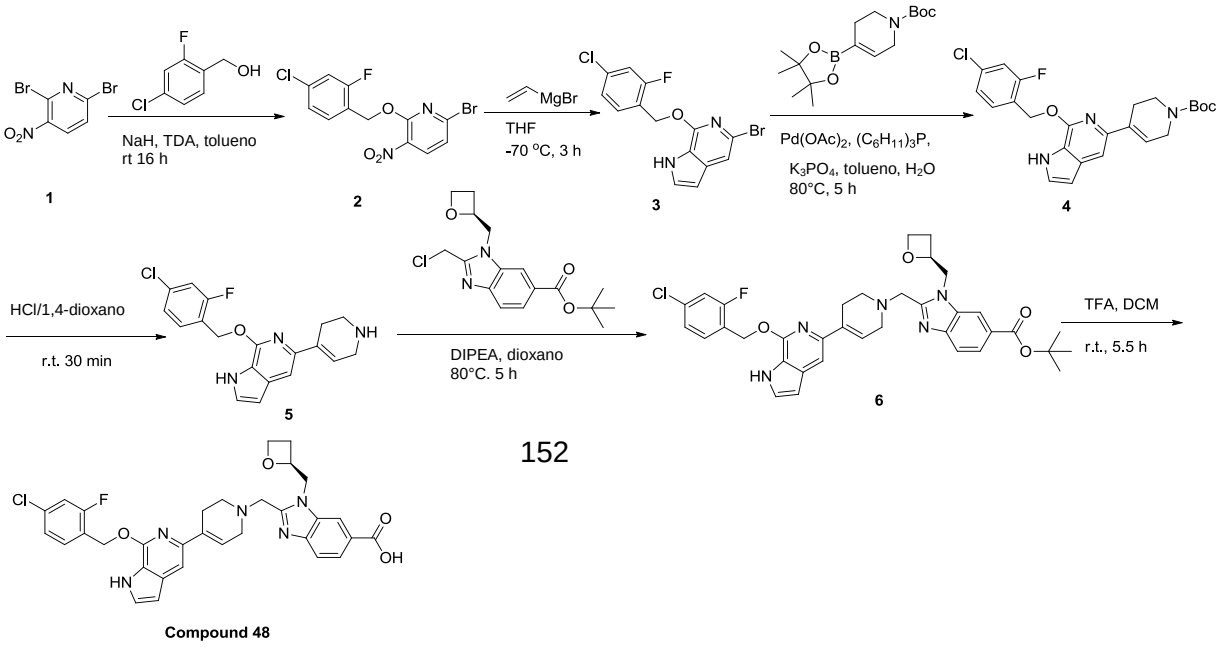
extrajo con DCM (50 ml x 3). La combinación orgánica se lavó con salmuera (25 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante prep. -HPLC (NH_4HCO_3) para dar (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metilo)-N-(metilsulfonil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida (27,3 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 640,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,61 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,06-12,05 (brs, 1 H), 8,25-8,24 (brs, 1 H), 7,83 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,73 – 7,61 (m, 2 H), 7,56 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,74 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 5,18 – 5,04 (m, 1 H), 4,79 (dd, J = 15,1, 7,4 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 15,1, 3,0 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J = 13,7, 7,6 Hz, 1 H), 4,39 (dt, J = 9,0, 6,0 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,28 (d, J = 9,7 Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,79-2,78 (brs, 2 H), 2,69 (dd, J = 12,6, 4,8 Hz, 1 H), 2,54-2,53 (brs, 2 H), 2,44 – 2,38 (m, 1 H).

<u>Ácido (S)-2-((4-(7-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-1 h-pyrrolo[2,3-c]piridin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2 H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 48)</u>



Compuesto 48



Compuesto 48

Paso 1

A la solución de (4-cloro-2-fluorofenil) metanol (1,2 g, 7,47 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió NaH (350 mg, 8,75 mmol) a 0°C. A continuación, se añadió una solución de 2,6-dibromo-3-nitropiridina (2,0 g, 7,09 mmol) en tolueno (15 ml) a la mezcla anterior seguida de TDA (200 mg, 0,7 mmol) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 2). La fase orgánica se lavó con una solución sat. de NH_4Cl. El solvente se evaporó para dar un residuo, que se purificó por cromatografía (PE: EA = 10: 1) para dar el producto deseado (1,6 g, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+Na]^+$ = 382,9; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,02 min.

Paso 2

A la solución de 6-bromo-2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3-nitropiridina (1,0 g, 2,77 mmol) en THF se le añadió bromuro de vinilmagnesio (1 N en THF, 8,5 ml, 8,30 mmol)) a -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 3 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa. NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con una solución sat. NH_4Cl. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (PE: EA = 10:1) para dar el producto deseado (300 mg, 31% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 354,6; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,17 min.

Paso 3

La mezcla de 5-bromo-7-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-1h-pirrolo[2,3-c]piridina (100 mg, 0,32 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,39 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,06 mmol), K_3PO_4 (220 mg, 1,04 mmol), triciclohexilfosfano (9 mg, 0,03 mmol),

tolueno (3 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se filtró y el filtrado se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía (PE: EA = 10: 1) para dar el producto esperado (50 mg, 39% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 457,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,25 min.

Paso 4

La solución de 4-(7-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-1h-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en HCl/Dioxano (4 N, 5 ml) a RT durante 30 min. LCMS mostró que la reacción se completó. El solvente se evaporó para dar el producto esperado (40 mg, 59% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 357,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,52 min.

Paso 5

La solución de 7-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1h-pirrolo[2,3-c]piridina (40 mg, 0,11 mmol), (S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (150 mg, 1,16 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 80°C durante 5 h. Se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (PE:EA = 1:1) para dar el producto esperado (10 mg, 13% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 657,8; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,92 min.

Paso 6

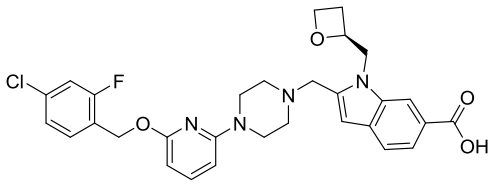
A la solución de (S)-2-((4-(7-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-1h-pirrolo[2,3-c]piridin-5-ilo)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0,11 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5,5 h. Se evaporaron el DCM y el exceso de TFA y se obtuvo una solución de color amarillo pálido en DMF. La solución de DMF se purificó mediante prep-HPLC para dar el producto esperado (1,3 mg, 14% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

LCMS: $[M+H]^+$ = 602,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,48 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,78 – 11,71 (brs, 1 H), 8,27 – 8,21 (brs, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,70 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,52 – 7,47 (m,

1 H), 7,39 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,21 – 7,19 (m, 1 H), 6,69 – 6,65 (m, 1 H), 6,47 – 6,41 (m, 1 H), 5,59 (s, 2 H), 5,12 – 5,04 (m, 1 H), 4,84 – 4,76 (m, 1 H), 4,66 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,50 – 4,43 (m, 1 H), 4,41 – 4,33 (m, 1 H), 4,07 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,25 – 3,21 (m, 2 H), 2,78 – 2,71 (m, 2 H), 2,69 – 2,64 (m, 1 H), 2,58 – 2,53 (m, 2 H), 2,46 – 2,41 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-indol-6-carboxílico (Compuesto 49)



Compuesto 49

Paso 1

A una solución de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 26,8 mmol, 1,0 eq) en ACN (30 ml) se le añadió K_2CO_3 (7,42 g, 53,6 mmol, 2,0 eq), la mezcla se enfrió a 0°C, luego se añadió gota a gota 3-bromoprop-1-ino (3,2 ml, 37,52 mmol, 1,4 eq) en tolueno (0,8 ml) durante 10 min a la reacción agitada a 0ºC. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó, el producto bruto se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0% a acetato de etilo al 50% en petróleo) para dar 4-(prop-2-inil) de terc-butilo. 1-carboxilato de piperazina (1,9 g, 8,5 mmol, 32% de rendimiento) en forma de aceite marrón. LCMS: $[M+H]^+$ = 225,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,43 min.

Paso 2

A una solución de 3-amino-4-yodobenzoato de metilo (2,0 g, 7,2 mmol) en piridina (30 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,1 g, 10,8 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa. HCl (2 N, 30 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3) y se lavó con salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un producto bruto, el producto bruto se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice

(eluyendo con acetato de etilo al 0% a acetato de etilo al 50% en petróleo) para dar 4-yodo-3-(4-metilfenilsulfonamido)benzoato de metilo (1,64 g, 3,8 mmol, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 453,5; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,94 min.

Paso 3

A una solución de 4-yodo-3-(4-metilfenilsulfonamido) benzoato de metilo (1,0 g, 2,3 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 4-(prop-2-inil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,78 g, 3,5 mmol), trietilamina (1,0 ml, 6,9 mmol), CuI (35 mg, 0,2 mmol, 0,08 eq) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (81 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 10 h. La reacción se enfrió a RT, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na2SO4 y se concentraron al vacío para dar un producto bruto, el producto bruto se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice (eluyendo con metanol al 0% a metanol al 50% en diclorometano). para dar 2-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-1-tosil-1h-indol-6-carboxilato de metilo (0,89 g, 1,69 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido blanco.
LCMS: $[M+H]^+$ = 527,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,69 min.

Paso 4

A una solución de 2-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-1-tosil-1h-indol-6-carboxilato de metilo (890 mg, 1,7 mmol) en metanol (10 ml) se añadió metóxido de sodio (666 mg, 12,2 mmol), la mezcla se agitó y se calentó a reflujo a 75ºC durante 6 h. La reacción se enfrió a RT, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 2-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-1h-indol-6-carboxilato de metilo (500 mg, 65% de rendimiento) en forma de aceite marrón.
LCMS: $[M+H]^+$ = 373,8; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,46 min.

Paso 5

A una solución de 2-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-1h-indol-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,34 mmol) en TFA (1 ml) y DCM (5 ml), la

mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada. $NaHCO_3$ hasta que el pH se ajustó a 7 y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 2-(piperazin-1-ilmetil)-1 h-indol-6-carboxilato de metilo (0,31 g, 70% de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 273,9; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,06 min.

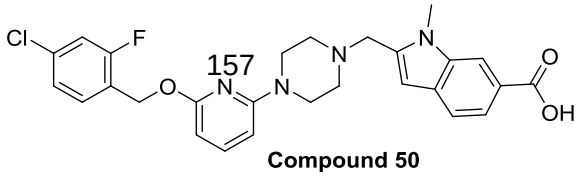
Paso 6

A una solución de 2-(piperazin-1-ilmetil)-1 h-indol-6-carboxilato de metilo (310 mg, 1,13 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 2-cloro-6- (4- cloro-2-fluorobenciloxi) piridina (370 mg, 2,26 mmol), JohnPhos (70 mg, 0,23 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (110 mg, 0,11 mmol) y Cs_2CO_3 (590 mg, 1,81 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. La reacción se enfrió a RT, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante una columna de cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0% a acetato de etilo al 20% en petróleo) para dar 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1h-indol-6-carboxilato de metilo (54 mg, 9,4% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 509,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,35 min.

Paso 7

Una solución de 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1h-indol-6-carboxilato de metilo (54 mg, 0,11 mmol) en DMF (5 ml) se enfrió a 0ºC, luego se añadió NaH (5,2 mg, 0,22 mmol), la reacción se agitó a 25ºC durante 1 h. A continuación, se añadió metanosulfonato de (S)-oxetan-2-ilmetilo (44 mg, 0,35 mmol) a una reacción agitada. La mezcla se dejó calentar a 55ºC y se agitó durante 10 h. Luego, el producto crudo se purificó mediante Prep-HPLC seguido de SFC para dar ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)piperazin-1-ilo)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-indol-6-carboxílico (2,3 mg, 4% de rendimiento) como un sólido blanco.

Ácido 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-metil-1h-indol-6-carboxílico (Compuesto 50)



Compound 50

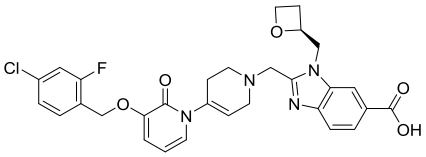
Compuesto 50

Preparado de manera análoga al Compuesto 49

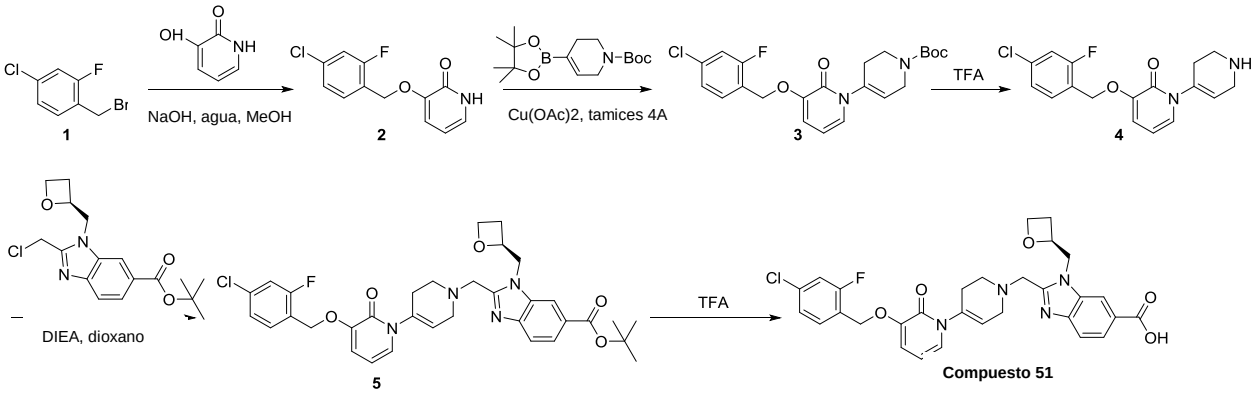
LCMS: $[M+H]^+$ = 509,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,71 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,06 – 8,00 (brs, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,51 – 7,43 (m, 4 H), 7,31 – 7,27 (m, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,32 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,08 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 3,46 – 3,41 (m, 4 H), 2,49 – 2,46 (m, 4 H).

Ácido (S)-2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 51)



Compuesto 51



Paso 1

A la solución de 3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (433 mg, 3,9 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió NaOH (1 N, 3,9 ml) a 0ºC. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de 1-(bromometil) -4-cloro-2-fluorobenceno (669 mg, 3,0 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 6 h. Se añadió agua helada (80 ml) para detener la reacción. La solución se extrajo con EA (30 ml x 3), se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 y se evaporó para dar el producto bruto (700 mg, 92% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 253,8; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,47 min.

Paso 2

A la solución de 3- (4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,16 mmol) en DMF (10 ml) y DCM (10 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,95 g, 6,32 mmol), $Cu(OAc)_2$ (862 mg, 4,74 mmol), TEA (957 mg, 9,48 mmol) y tamices de 4Å. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 36 h. Se añadieron 50 ml de agua helada para apagar la reacción. La solución se extrajo con EA, se lavó con salmuera y se secó en Na2SO4, se concentró y el crudo se purificó con cromatografía en columna

(PE: EA = 2:1) para dar 4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 20% de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: $[M+H]^+$ = 435,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,68 min.

Paso 3

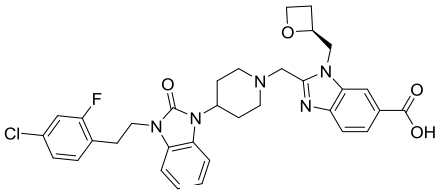
A la solución de 4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 h. Después de la evaporación del solvente, el crudo se disolvió en dioxano (4 mL), luego 2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S) -terc-butil (50 mg, 0,15 mmol) y DIEA (90 mg, 0,7 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 90ºC durante 6 h. Se añadió agua helada (60 ml) para detener la reacción. La solución se extrajo con EA (30 ml x 3), se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4, se concentró y el producto bruto se purificó con cromatografía en columna (PE:EA = 1:1) para dar (S)-2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 34% de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: $[M+H]^+$ = 635,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,77 min.

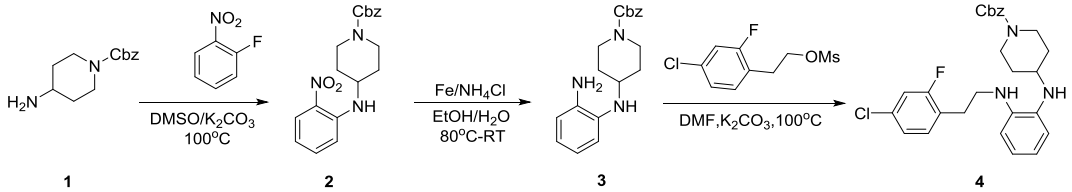
Paso 4

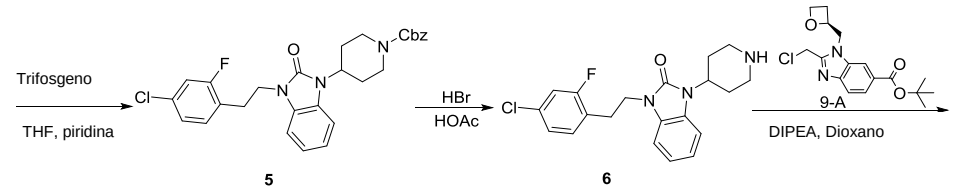
A la solución de (S)-2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,05 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 6 h. Después de la evaporación del solvente, el crudo se purificó con HPLC para dar ácido (S)-2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (3,2 mg, 11% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 578,6; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,48 min.

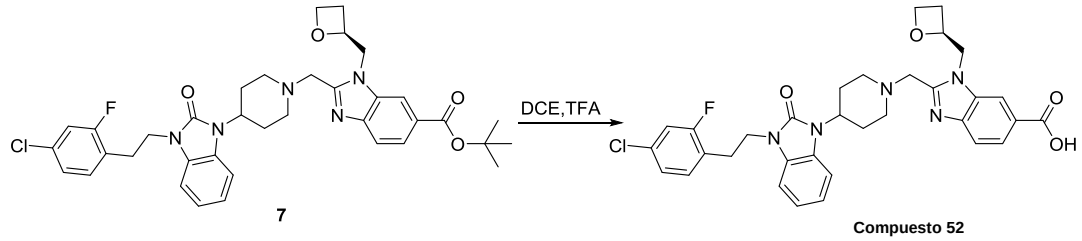
Ácido (S)-2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1 h-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 52)



Compuesto 52







Paso 1

A una mezcla de 1-fluoro-2-nitrobenceno (1,76 g, 12,5 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadió 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (2 g, 8,5 mmol) y K_2CO_3 (1,32 g, 9,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc (50 ml x 3), se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante columna ultrarrápida para dar 4-(2-nitrofenilamino) piperidina-1-carboxilato de bencilo (3 g, 98% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 2

A una mezcla de 4-(2-nitrofenilamino) piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,7 g, 2 mmol, 1,0 eq) en EtOH (20 ml) y H_2O (10 ml) se le añadió Fe (1,12 g, 20 mmol, 10 eq) y NH_4Cl (1,07 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 15 min, luego se enfrió a RT y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró con celite y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron para dar 4-(2-aminofenilamino) piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,7 g, 100% de rendimiento) como un aceite marrón oscuro.

Paso 3

A una mezcla de 4-(2-aminofenilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,7 g, 2,15 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió metanosulfonato de 4-cloro-2-fluorofenetilo (0,82 g, 3,23 mmol), K_2CO_3 (1,19 g, 8,6 mmol) y NaI (30 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió y se trató con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 20: 1) para dar 4-(2-(4-cloro-2-fluorofenetilamino)fenilamino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,2 g, 20% de rendimiento) como un aceite de color marrón oscuro.

Paso 4

A una mezcla de 4- (2- (4-cloro-2-fluorofenetilamino) fenilamino) piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,2 g, 0,42 mmol) en THF (5 ml) se le añadió Piridina (0,33 g, 4,15 mmol) y trifosgeno (0,12 g, 0,415 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50ºC durante la noche. La mezcla se enfrió y se trató con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante Prep-TLC (PE:EA = 20:1) para dar 4-(3-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1h-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,1 g, 48% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 508,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,13 min.

Paso 5

A una mezcla de 4-(3-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1h-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,4 mmol) en HOAc (1 ml) se añadió HBr/HOAc (40%, 3 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O y se ajustó a pH = 7 mediante solución acuosa saturada. $NaHCO_3$, extraído con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, después de eliminar el solvente, para dar 1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-3-(piperidin-4-il)-1h-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (140 mg, 95% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 373,5; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,25 min.

Paso 6

A una mezcla de 2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (105 mg, 0,312 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió 1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-3-(piperidin-4-il)-1h-benzo[d]imidazol-2(3H) -ona (140 mg, 0,37 mmol), DIPEA (161 mg, 1,25 mmol) y NaI (10 mg, 0,1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O, se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante Prep-HPLC para dar 2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1h-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc- butilo (45 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 674,1; Pureza = 100% (254 nm); Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,21 min.

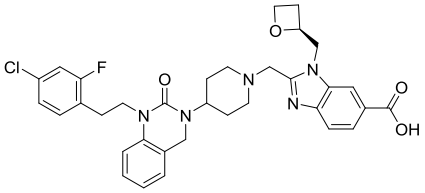
Paso 7

A una mezcla de 2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1h-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (45 mg, 66,7 mmol) en DCE (8 ml) se añadió TFA (1 mL, exceso). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante Prep-HPLC para dar ácido (S)-2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1h-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (22,4 mg, 55% de rendimiento) como sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 618,0; Tiempo de retención

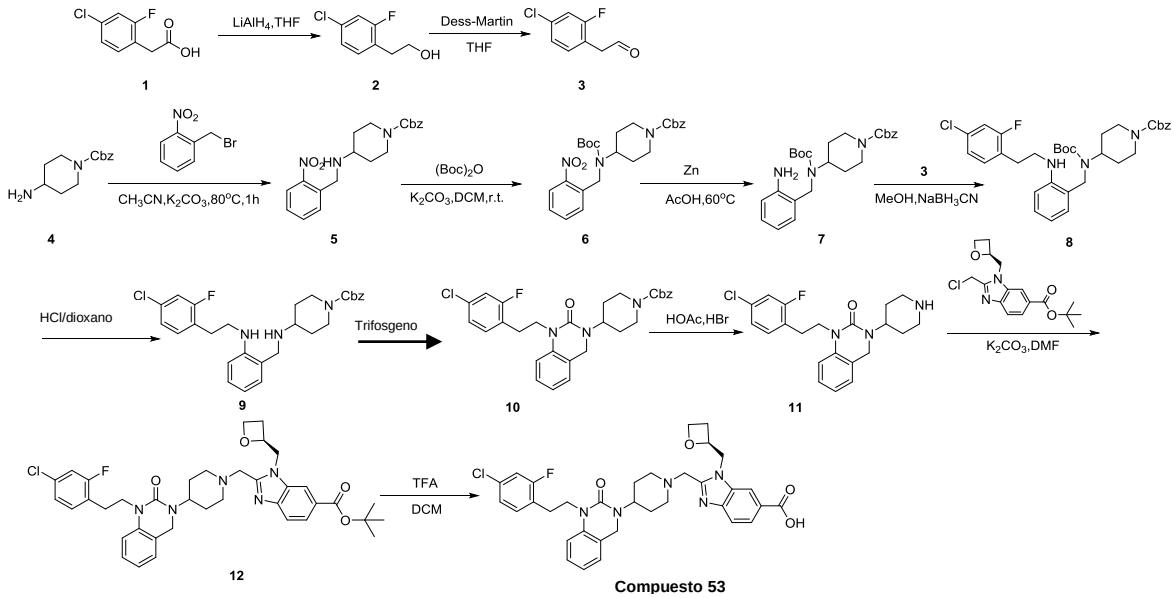
(10 mM NH_4HCO_3) = 1,54 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (s, 1 H), 7,81 – 7,78 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1 H), 7,64 – 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,30 – 7,27 (dd, J1 = 10,0 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1 H), 7,25 – 7,18 (m, 2 H), 7,15 – 7,12 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1 H), 7,09 – 7,07 (m, 1 H), 7,04– 6,98 (m, 2 H), 5,14 – 5,10 (m, 1 H), 4,84 – 4,79 (m, 1 H), 4,70 – 4,66 (m, 1 H), 4,55 – 4,50 (m, 1 H), 4,43 – 4,38 (m, 1 H), 4,17 – 4,12 (m, 1 H), 4,05 – 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,99 – 3,94 (m, 1 H), 3,84 – 3,80 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,03 – 2,89 (m, 5H), 2,80 – 2,73 (m, 1 H), 2,36 – 2,21 (m, 5H), 1,64 – 1,58 (m, 2 H).

Ácido (S)-2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 53)



Compuesto 53



Paso 1

A una solución de ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenil)acético (500 mg, 2,65

mmol) en THF (4 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (152 mg, 4 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. LCMS mostró que la reacción funcionó bien. La mezcla se inactivó con agua a 0°C, se extrajo con EA (50 ml x 3) y se concentró para dar el producto crudo (400 mg, 86,5% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: $[M-18+H]^+$ = 157,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,47 min.

Paso 2

A una solución de 2-(4-cloro-2-fluorofenil) etanol (400 mg, 2,29 mmol) en THF (5 ml) se le añadió periodiano de Dess-Martin (974 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 3 h. LCMS mostró que la reacción funcionó bien. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto bruto (250 mg, 63% de rendimiento) como un aceite amarillo. Tiempo de retención (TFA al 0,01%) = 2,19 min.

Paso 3

A una solución de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de bencilo (1,2 g, 5,12 mmol) en MeCN (30 ml) se le añadió 1-(bromometil)-2-nitrobenceno (1 g, 5,12 mmol) y K_2CO_3 (1,93 g, 15,3 mmol). mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. LCMS mostró que la reacción funcionó bien. La mezcla se filtró y se concentró, se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) para proporcionar el producto deseado (1,5 g, 87% de rendimiento) como un aceite blanco.
LCMS: $[M+H]^+$ = 370,2; Pureza 96,5% (254 nm); Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,68 min.

Paso 4

A una solución de 4-(2-nitrobencilamino) piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,5 g, 4,06 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,75 g, 8,12 mmol) y K_2CO_3 (1,66 g, 12,18 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. LCMS demostró que funcionó bien. La mezcla se filtró y se concentró, se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE:EA = 1:1) para dar el producto deseado (1,7 g, 89% de rendimiento) como un aceite blanco.
LCMS: $[M-100+H]^+$ = 370,1; Pureza 93% (254 nm); Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,88 min.

Paso 5

A una solución de 4-(terc-butoxicarbonil(2-nitrobencil) amino) piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,7 g, 3,62 mmol) en AcOH (16 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió Zn (460 mg, 7,24 mmol). La mezcla se agitó a 60ºC durante 16 h. LCMS mostró que la reacción funcionó bien. La mezcla se filtró y se concentró, se purificó mediante una columna de gel de sílice PE:EA = 2:1 para proporcionar el producto (1,45 g, 91% de rendimiento) como un aceite blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 440,3; Pureza 98% (254 nm); Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,77 min.

Paso 6

A una solución de 4-((2-aminobencil) (terc-butoxicarbonil) amino) piperidin-1-carboxilato de bencilo (250 mg, 0,57 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió 2-(4-cloro-2-fluorofenil) acetaldehído (638 mg, 3,7 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 2 h. Luego se añadió $NaBH_3CN$ (91 mg, 1,4 mmol). Se continuó agitando la mezcla durante 3 h. LCMS mostró que la reacción funcionó bien. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con EA ((30 ml x 3), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el material crudo, que se purificó mediante Prep-HPLC para dar el producto. (100 mg) como un sólido blanco LCMS: $[M+H]^+$ = 596,2; Pureza 100% (254 nm); Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,62 min.

Paso 7

A un matraz de fondo redondo de 50 ml con 4-(terc-butoxicarbonil(2-(4-cloro-2-fluorofenetilamino)bencil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,33 mmol) se le añadió HCl/dioxano (4 N, 5 ml). La mezcla se agitó a RT durante 2 h. LCMS mostró que la reacción funcionó bien. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (150 mg, 90% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 496,3; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,05 min.

Paso 8

A una solución de 4-(2-(4-cloro-2-fluorofenetilamino)bencilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 0,30 mmol) en THF (4 ml) se le añadió trifosgeno (177 mg, 0,60 mmol) y TEA (2 mL). La mezcla se

agitó a RT durante 2 h. LCMS mostró que la reacción funcionó bien. La mezcla se concentró para dar el producto bruto (140 mg, 88% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 522,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,23 min.

Paso 9

A una solución de 4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 0,27 mmol) en THF (4 ml) se añadió HBr (1 ml) y AcOH (3 ml). La mezcla se agitó a RT durante 3 h. LCMS mostró que la reacción funcionó bien. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (90 mg, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 388,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,47 min.

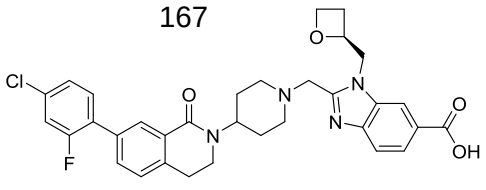
Paso 10

A una solución de 1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (90 mg, 0,23 mmol) en 1,4 -dioxano (5 ml) se añadió 2-(clorometil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (84 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (262 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a 90ºC durante 30 min. LCMS mostró que la reacción funcionó bien. La mezcla se concentró para dar el material crudo. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (20 mg, 13% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 388,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,96 min.

Paso 11

A una solución de 2-((4-(1-(4-cloro-2-fluorofenetil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (20 mg, 0,03 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó a RT durante 2 h. LCMS mostró que la reacción funcionó bien. La mezcla se concentró para dar el material crudo. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (4,5 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 631,2; Pureza 95,9% (254 nm); Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,54 min.

Ácido (S)-2-((4-(7-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-

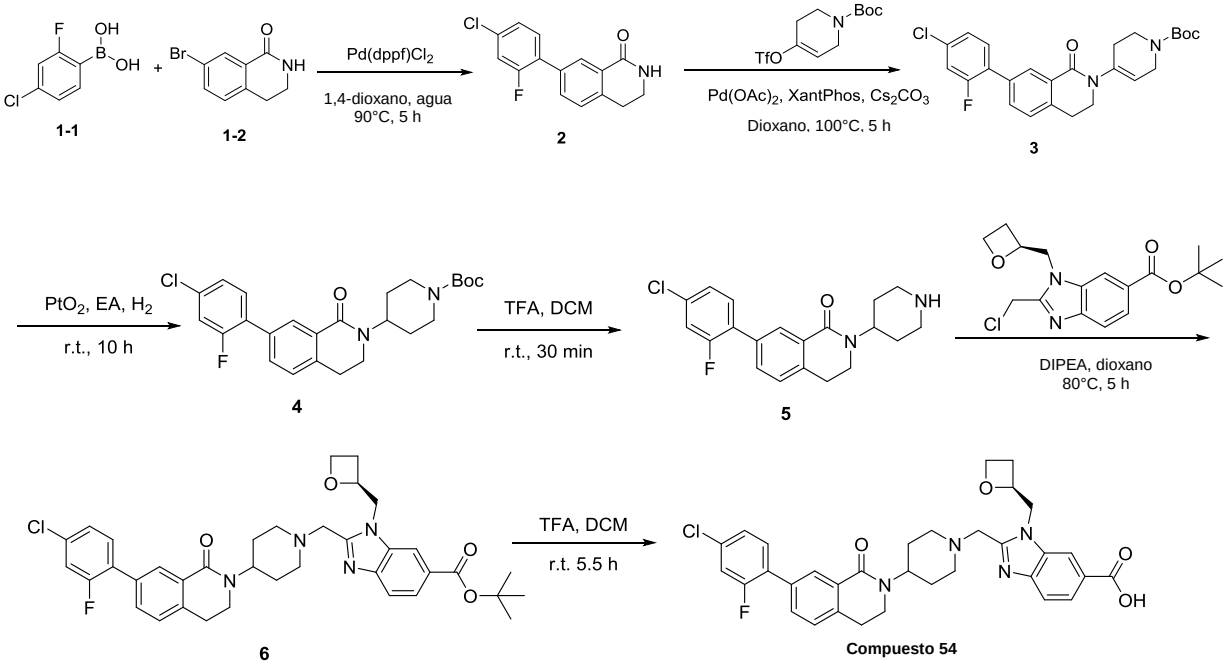


Compound 54

2(1H)-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 h-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 54)

5

Compuesto 54



Paso 1

A la solución de 7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 H)-ona (436 mg, 2,50 mmol) y ácido (4-cloro-2-fluorofenil) borónico (678 mg, 3,00 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (183 mg, 0,25 mmol), Cs_2CO_3 (1,83 g, 5,62 mmol) y agua (3 ml) a RT. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a RT, se filtró y el filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (PE:EA = 3:2) para dar el producto deseado (350 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 275,8; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,77 min.

Paso 2

A la solución de 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,36 mmol) y 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió $Pd(OAc)_2$ (8 mg, 0,04 mmol), Cs_2CO_3 (150 mg, 0,46 mmol) y XantPhos (25 mg, 0,04 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h y se enfrió a RT. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado. El producto crudo se purificó por cromatografía (PE:EA = 3:2) para dar el producto esperado (50 mg, 31% de

rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+Na]^+$ = 478,6; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,19 min.

Paso 3

A la solución de 4-(7-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,18 mmol) en EA (5 ml) se añadió PtO_2 (5 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT bajo atmósfera de hidrógeno durante 10 h. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (PE: EA = 3:2) para dar el producto esperado (50 mg, 10% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 458,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,06 min.

Paso 4

A la solución de 4-(7-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,07 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 min. La LCMS de la mezcla mostró que la reacción se completó. La mezcla se evaporó para dar el producto esperado (25 mg, 100% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido, y el producto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 359,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,45 min.

Paso 5

A la solución de 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (25 mg, 0,07 mmol) en dioxano (5 mL) se añadieron (S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,07 mmol) y DIPEA (150 mg, 1,16 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto esperado (10 mg, 22% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

LCMS: $[M+H]^+$ = 658,9; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,95 min.

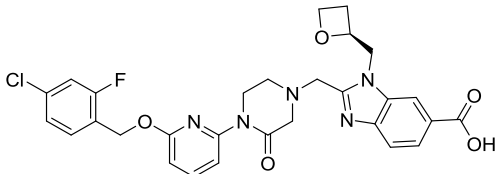
Paso 6

A la solución de (S)-2-((4-(7-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidina-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1h-

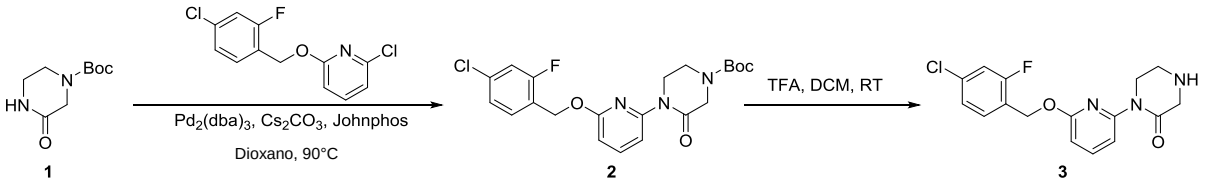
benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0,11 mmol) en DCM (4 ml), se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5,5 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto esperado (5,7 mg, 14% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 603,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,52 min.

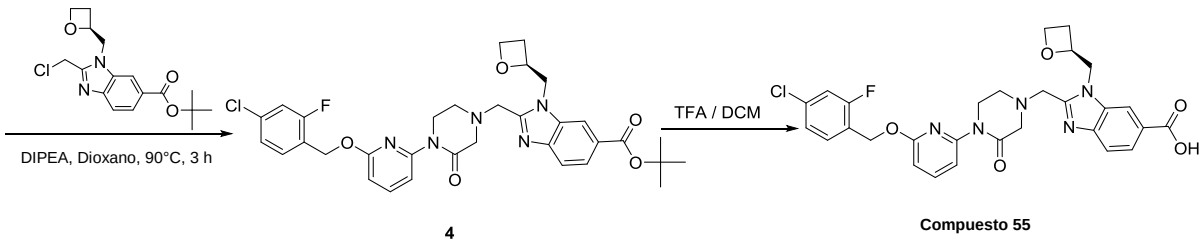
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,69 – 7,62 (m, 2 H), 7,62 – 7,55 (m, 2 H), 7,45 – 7,39 (m, 2 H), 5,09 (m, 1 H), 4,81 (m, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 4,57 – 4,44 (m, 2 H), 4,39 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,49 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,02 (m, 1 H), 2,96 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 2,81 – 2,65 (m, 2 H), 2,44 (m, 2 H), 2,26 (m, 2 H).

Ácido (S)-2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 55)



Compuesto 55





Paso 1

A una solución de 3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 1,01 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió 2-cloro-6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridina (182 mg, 0,67 mmol), JohnPhos (40 mg, 0,13 mmol), Pd2(dba)3

(31 mg, 0,03 mmol) y Cs_2CO_3 (349 mg, 1,07 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. La reacción se enfrió a RT, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 4/1) para dar 4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato terc-butilo (70 mg, 16% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 462,7; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,22 min.

Paso 2

A la solución de 4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,16 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml), la mezcla se agitó a 25ºC durante 1 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada. NaHCO3 hasta que el pH se ajustó a 7, se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 1-(6- (4-cloro-2-fluorobenciloxi) piridin-2-il) piperazin-2-ona (40 mg, 0,12 mmol) en forma de aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 335,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,40 min.

Paso 3

A una solución de 1-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il) piperazin-2-ona (40 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 2-(clorometil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (46 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 3 h. La reacción se enfrió a RT, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La combinación orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 3/1) para dar 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (35 mg, 0,06 mmol, 46,1% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 635,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,91 min.

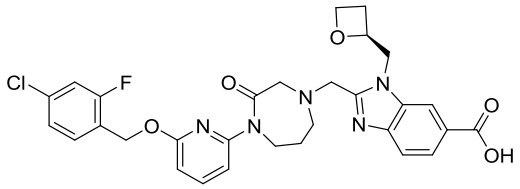
Paso 4

A una solución de 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (35 mg, 0,06 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 4 h. Luego, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó por HPLC preparada para dar ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (11,9 mg, 37,2% de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: $[M+H]^+$ = 580,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,43 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,29 – 8,25 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,58 – 7,53 (m, 2 H), 7,48 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,10 – 5,04 (m, 1 H), 4,80 (dd, J = 15,3, 7,3 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 15,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,47 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1 H), 4,36 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,86 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,42 (d, J = 16,5 Hz, 2 H), 2,93 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 2,71 – 2,64 (m, 1 H), 2,45 – 2,35 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 56)



Compound 56

Compuesto 56

Preparado de manera análoga al Compuesto 55

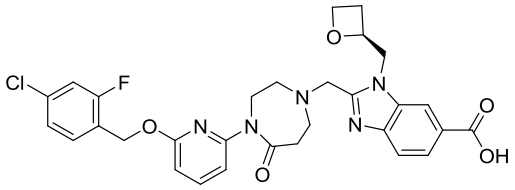
LCMS: $[M+H]^+$ = 594,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,47 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,23 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 10,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 2 H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 5,02 (d, J

= 4,8 Hz, 1 H), 4,74 (dd, J = 15,2, 7,2 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 4,44 (dd, J = 13,8, 7,4 Hz, 1 H), 4,35 (dd, J = 14,9, 6,0 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 13,9 Hz, 3 H), 3,77 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,90 (s, 2 H), 2,68 – 2,56 (m, 1 H), 2,40 – 2,32 (m, 1 H), 1,85 (s, 2 H).

5

Ácido ((S)-2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 57)



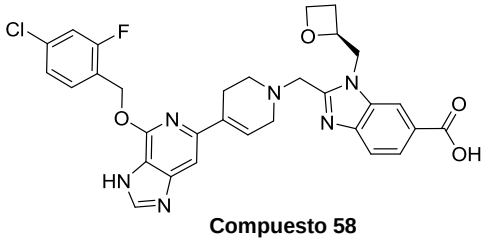
Compuesto 57

Preparado de manera análoga al Compuesto 55

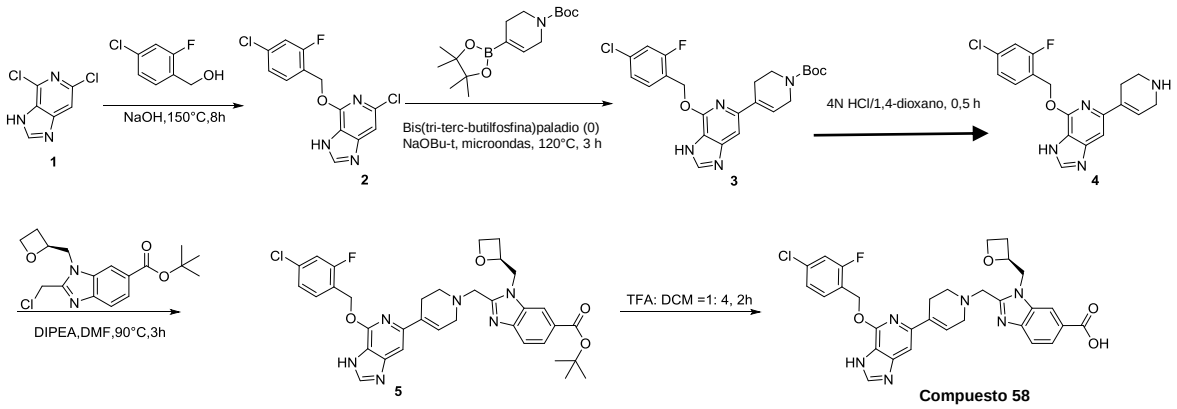
LCMS: $[M+H]^+$ = 594,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,40min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,29 – 8,25 (brs, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,50 – 7,43 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,32 – 5,23 (m, 2 H), 5,09 – 5,02 (m, 1 H), 4,77 (dd, J = 15,3, 7,4 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J = 15,2, 2,4 Hz, 1 H), 4,49 – 4,43 (m, 1 H), 4,39 – 4,32 (m, 1 H), 4,18 – 4,08 (m, 2 H), 4,04 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 3,90 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 2,85 – 2,81 (m, 2 H), 2,80 – 2,71 (m, 4 H), 2,70 – 2,64 (m, 1 H), 2,41 – 2,32 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 58)



Compuesto 58



Paso 1

A la mezcla de 4,6-dicloro-3H-imidazo [4,5-c] piridina (500 mg, 2,67 mmol) y NaOH (642 mg, 8,02 mmol) en DMF (10 ml) se añadió (4-cloro -2-fluorofenil) metanol (1,3 g, 16,04 mmol) y la mezcla se agitó a 150ºC durante 8 h. La mezcla se diluyó con agua y se añadió TFA para ajustar el pH a 7, se extrajo con DCM (20 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un producto crudo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE: EA = 1:5) para obtener el producto deseado (400 mg, 40% de rendimiento).

LCMS: $[M+H]^+$ = 312,0, 314,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,58 min.

Paso 2

La mezcla de 6-cloro-4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (200 mg, 0,64 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (238 mg, 0,72 mmol), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (33 mg, 0,064 mmol) y t-BuONa (185 mg, 1,92 mmol) en DMF (4 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 120ºC durante 3 h en microondas. La mezcla se concentró para producir un residuo que se purificó mediante prep-HPLC para obtener el producto deseado (60 mg, 20% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 459,2, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,90 min.

Paso 3

La solución de 4-(4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-

6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato terc-butil (60 mg, 0,13 mmol) en HCl/dioxano (4 N, 1 ml) se agitó a 25ºC durante 0,5 h. La reacción se concentró para producir un residuo (45 mg, bruto), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 358,9, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,28 min.

Paso 4

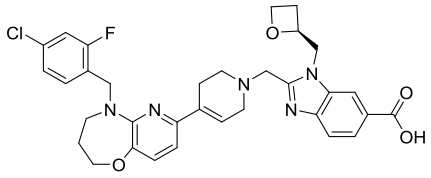
A una solución de 4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (45 mg, 0,125 mmol, 1,0 eq) en DMF (3 ml) se añadió (S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,119 mmol, 0,950 eq) y DIPEA (161 mg, 1,25 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se purificó por TLC (PE:EA = 1:1, Rf = 0,25) para obtener el producto deseado (40 mg, 0,06 mmol, 40% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 659,7, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,77 min.

Paso 5

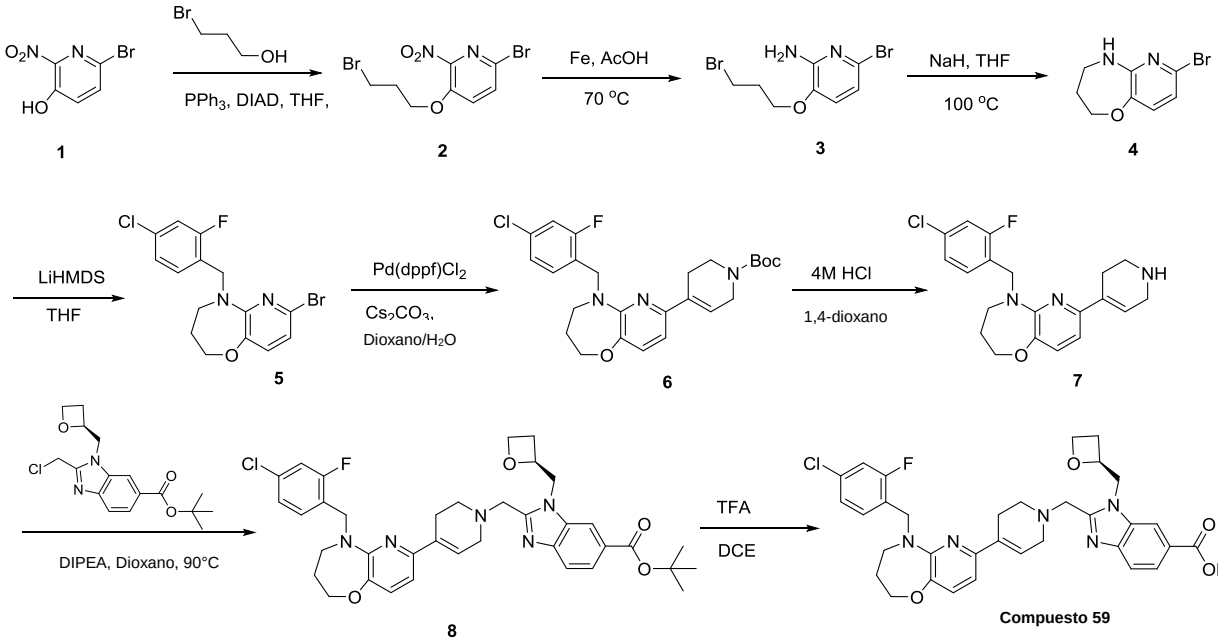
Una solución de (S)-2-((4-(4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,06 mmol) en TFA (1 ml) y se agitó DCM (4 ml) a 20ºC durante 2 h. La mezcla se neutralizó a PH = 7 mediante una solución acuosa. solución de amoniaco (0,1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado ácido (S)-2-((4-(4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (10,6 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 603,2, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,24 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,60 – 5,58 (brs, 2H), 5,34 – 5,18 (m, 1H), 4,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 15,4, 2,5 Hz, 1H), 4,70 – 4,56 (m, 2H), 4,47 (dt, J = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 21,8 Hz, 2H), 2,88 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,79 (dt, J = 22,0, 7,9 Hz, 1H), 2,60 – 2,58 (brs, 2H), 2,51 (dd, J = 19,2, 8,3 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(5-(4-cloro-2-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 59)



Compuesto 59



Paso 1

A una solución de 3-bromopropan-1-ol (1,5 g, 10,8 mmol), 6-bromo-2-nitropiridin-3-ol (2,6 g, 11,9 mmol) y PPh3 (4,3 g, 16,2 mmol) en THF (50 mL) se añadió DIAD (3,3 g, 16,2 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a 25°C durante 24 horas. Se añadió agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (70 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 8/1) para dar 6-bromo-3-(3-bromopropoxi)-2-nitropiridina (2,95 g, 80,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 340,9, Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,85 min.

Paso 2

A una solución de 6-bromo-3-(3-bromopropoxi)-2-nitropiridina (2,5 g, 7,35 mmol) en AcOH (80 ml) se le añadió Fe (3,29 g, 58,8 mmol). La mezcla se agitó a 70ºC durante 2 h. La solución de reacción se concentró al vacío para dar un producto bruto. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na2SO4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 4/1) a 6-bromo-3-(3-bromopropoxi)piridin-2-amina (1,2 g, 52,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 310,9, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,75 min.

Paso 3

A una solución de 6-bromo-3-(3-bromopropoxi)piridin-2-amina (0,4 g, 1,29 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (0,103 g, 2,58 mmol) a 0ºC. La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 24 h. Se añadió agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina (160 mg, 53% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 229,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,17 min.

Paso 4

Se disolvió 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b] [1,4] oxazepina (110 mg, 0,48 mmol) en THF (6 ml) y se enfrió a -50°C. Se añadió gota a gota LiHMDS (0,48 ml, 0,96 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió una solución de 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (160 mg, 0,72 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla de reacción a -50ºC. La mezcla se calentó a 25ºC y se agitó durante 3 h. Se añadió agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar 7-bromo-5-(4-cloro-2-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3, 2-b][1,4] oxazepina (72 mg, 40% de

rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ =370,9, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,33 min.

Paso 5

A una solución de 7-bromo-5-(4-cloro-2-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina (70 mg, 0,19 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1 (2H) -carboxilato de terc-butilo (87 mg, 0,28 mmol), Cs_2CO_3 (122 mg, 0,38 mmol) en dioxano (5 ml) y H_2O (1,3 ml) se añadió Pd(dppf)Cl2 (14 mg, 0,019 mmol, 0,1 eq) a 25ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 90ºC bajo N_2, Se añadió agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar 4-(5-(4-cloro-2-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (61 mg, 56% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 474,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 4,10 min.

Paso 6

Se disolvió 4-(5-(4-cloro-2-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 0,095 mmol) en DCM (3 ml). A la mezcla de reacción se le añadió HCl/dioxano (1 ml, 4 N) y se agitó a 25ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se añadió DIPEA (1 ml) a la mezcla de reacción anterior. La solución se concentró para dar el producto deseado 5-(4-cloro-2-fluorobencil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina (40 mg, en bruto), que se utilizó directamente para el siguiente paso. LCMS: $[M+H]^+$ = 374,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,65 min.

Paso 7

Una mezcla de 5-(4-cloro-2-fluorobencil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina (35 mg, 0,094 mmol), (S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (38 mg, 0,113

mmol), se agitó DIPEA (121 mg, 0,94 mmol) en DMF (3 ml) a 60ºC durante 3 h. Se añadió MeOH (1 ml) a la solución de reacción. La solución se purificó mediante prep-HPLC para dar (S)-2-((4-(5-(4-cloro-2-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 19% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]+ = 674,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,48 min.

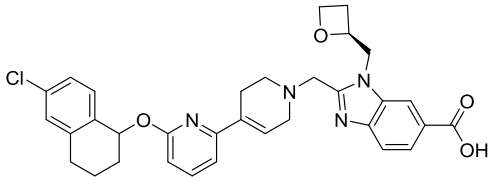
Paso 8

(S)-2-((4-(5-(4-cloro-2-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,018 mmol, 1,0 eq) se resolvió en TFA (0,5 ml) y DCE (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25ºC durante 8 h. La solución de reacción se concentró al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido (S)-2-((4-(5-(4-cloro-2-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (2,1 mg, 19% de rendimiento) como un sólido amarillo.

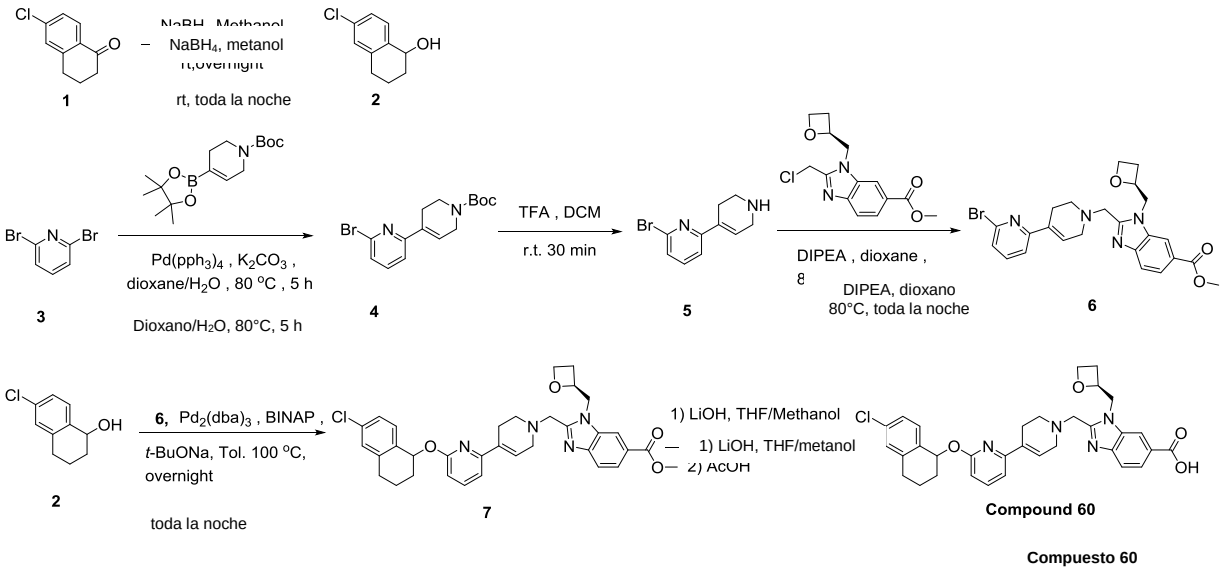
LCMS: $[M+H]^+$ = 618,2, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,44 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,03 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 4,62 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,47 – 4,32 (m, 1H), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 65,8, 13,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,66 (d, J = 9,8 Hz, 4H), 2,35 (d, J = 11,4 Hz, 4H), 1,99 – 1,91 (m, 3H).

Ácido 2-((6-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaphthalen-1-il)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 60)



Compuesto 60



Paso 1

A la solución de 6-cloro-3,4-dihidronaftalen-1 (2H) -ona (500 mg, 2,768 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió $NaBH_4$ (126 mg, 3,330 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se evaporó el metanol y se obtuvo un sólido blanco. Se añadieron NH_4Cl sat. (50 ml) y EA (100 ml) y la fase acuosa se extrajo mediante EA (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, El solvente se evaporó para dar el producto bruto 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (520 mg, 100% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. El producto crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+Na]^+$ = 183,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,73min.

Paso 2

A la solución de 2,6-dibromopiridina (1 g, 4,221 mmol) en dioxano (25 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato terc-butilo (1,56 g, 5,045 mmol), $Pd(PPh_4)_3$ (500 mg, 0,422 mmol) y K_2CO_3 (1,46 g, 10,552 mmol) bajo N2, La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se añadió EA (100 ml). La mezcla de reacción se filtró y la mezcla se extrajo con EA (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con una solución sat. de NaCl. La fase orgánica se secó con

Na_2SO_4, El producto bruto se purificó mediante cromatografía (PE/EA = 10/1) para dar el compuesto deseado 6-bromo-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina] -1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 37% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS: $[M+Na]^+$ = 361,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,15 min.

Paso 3

A la solución de 6-bromo-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,442 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 min. Se evaporó DCM para dar el producto bruto 6-bromo-1', 2', 3', 6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina (90 mg, 85% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. El producto crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 239,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,13 min.

Paso 4

A la solución de 6-bromo-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina (90 mg, 0,376 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió 2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-metilo (100 mg, 0,339 mmol; Los valores de la rotación óptica, [α] 25,1°C 589 nm = -30,06 (c = 0,1, MeOH)) y DIPEA (700 mg, 5,416 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto esperado (150 mg, 80% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 499,7; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,49 min.

Paso 5

A la solución de 2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-metilo (10 mg, 0,020 mmol), 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (5 mg, 0,027 mmol) en tolueno (5 mL) $Pd_2(dba)_3$ (2 mg, 0,002 mmol), se añadió BINAP (2 mg, 0,003 mmol) y t- BuONa (5 mg, 0,052 mmol) bajo N2, La mezcla de reacción se calentó a 100°C. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto esperado 2 -((6-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-((S)-oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (7,5 mg, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 599,2,

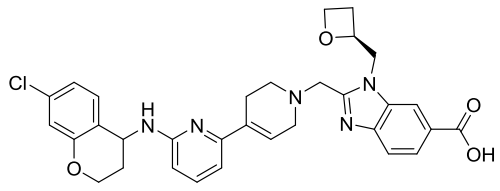
Tiempo de retención (10 mm NH_4HCO_3) = 2,05 min.

Paso 6

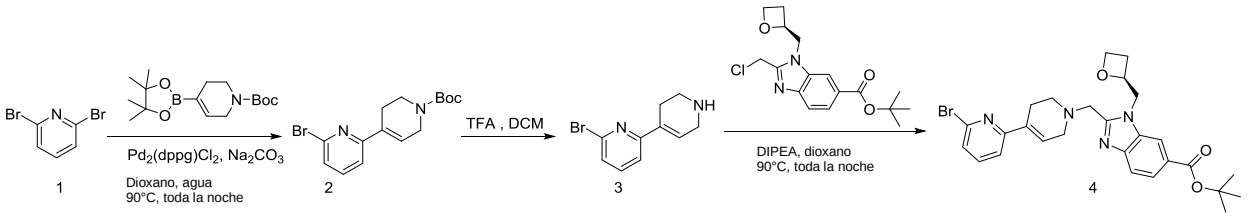
A la solución de 2-((6-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-il)metil)-1-((S)-oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato metilo (7,5 mg, 0,013 mmol) en THF (0,5 mL) se añadió metanol (0,5 mL), H_2O (0,5 mL) y LiOH (7,5 mg, 0,407 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. Se evaporaron los solventes. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto esperado ácido 2-((6-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-((S)-oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (1,3 mg, 19% de rendimiento) como un sólido blanco.

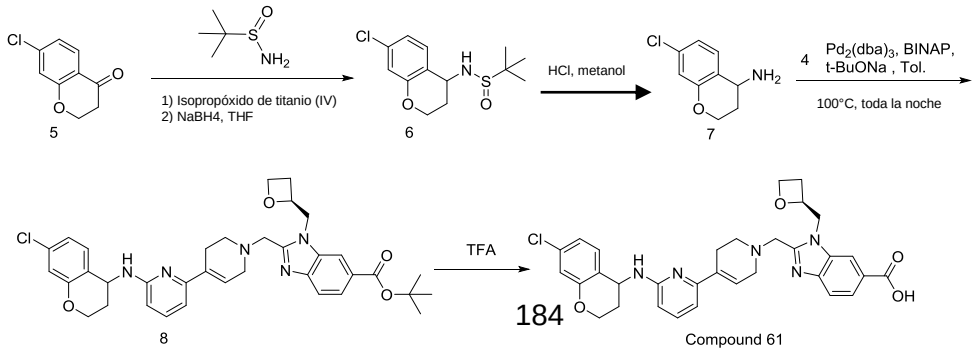
LCMS: $[M+H]^+$ = 585,0, Tiempo de retención (10 mm NH_4HCO_3) = 1,49 min.

Ácido 2-((4-(6-(7-clorochroman-4-ilamino)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-((S)-oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 61)



Compuesto 61





Compuesto 61

Paso 1

A la solución de 2,6-dibromopiridina (2,37 g, 10 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (12 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3),2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,70 g, 12 mmol), Pd(dppf)Cl2 (146 mg, 0,2 mmol) y Na_2CO_3 (2,12 g, 20 mmol) bajo N2, La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h. Se añadieron 80 ml de agua helada para apagar la reacción. La solución se extrajo con EA (80 ml x 3), se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4, Después de la evaporación del solvente, el crudo se purificó con cromatografía en columna (PE/EA = 5/1) para dar 4-(6-bromopiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 53%) como un aceite amarillo.

LCMS $(M-55)^+$ = 283,0; Tiempo de retención (10 mm NH_4HCO_3) =1,84 min.

Paso 2

A la solución de 4- (6-bromopiridin-2-il) -5,6-dihidropiridin-1 (2H) -carboxilato de terc-butilo (1,69 g, 5 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (10 ml).) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 1 h. Después de la evaporación del solvente, se usó el crudo en el siguiente ciclo sin purificación adicional.

LCMS: $[M+H]^+$ = 322; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,59 min.

Paso 3

A la solución de 2-bromo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (238 mg, 1 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió 2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (370 mg, 1,1 mmol) y DIEA (388 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90ºC durante 6 h. Se añadieron 60 ml de agua helada para apagar la reacción. La solución se extrajo con EA (40 ml x 3), se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4, Después de la evaporación del solvente, el crudo se purificó con cromatografía en columna (PE/EA = 1/1) para dar 2-((4-(6-bromopiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (323 mg, 60%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 539,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,72 min.

Paso 4

A la solución de 7-clorocroman-4-ona (546 mg, 3 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (472 mg, 3,9 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (3,3 g, 12 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió borohidruro de sodio (228 mg, 6 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 2 h. Se añadió una solución de NH_4Cl para apagar la reacción. La solución se extrajo con EA (50 ml x 3), se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4, Después de la evaporación del solvente, el crudo se purificó con cromatografía en columna (PE/EA = 2/1) para dar N-(7-clorocroman-4-il) -2-metilpropano-2-sulfinamida (400 mg, 46%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 288; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,77 min.

Paso 5

A la solución de N-(7-clorocroman-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (400 mg, 1,39 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml, 4 N) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 1 h. Después de la evaporación del solvente, se usó el crudo en el siguiente ciclo sin purificación adicional. LCMS: $[M–NH_2]^+$ = 167,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,13 min.

Paso 6

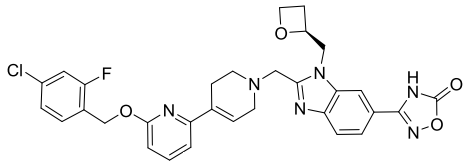
A la solución de 7-clorocroman-4-amina (30 mg, 0,16 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió 2-((4-(6-bromopiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butil (45 mg, 0,08 mmol), Pd2(dba)3 (18 mg, 0,02 mmol), BINAP (25 mg, 0,04 mmol) y t-BuONa (46 mg, 0,48 mmol) bajo N2, La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 12 h. Se añadieron 20 ml de agua helada para apagar la reacción. La solución se extrajo con EA (40 ml x 3), se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4, Después de la evaporación del solvente, el crudo se purificó con HPLC para dar 2-((4-(6-(7-clorocroman-4-ilamino)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-((S)-oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 29%) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 642,3; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,85 min.

Paso 7

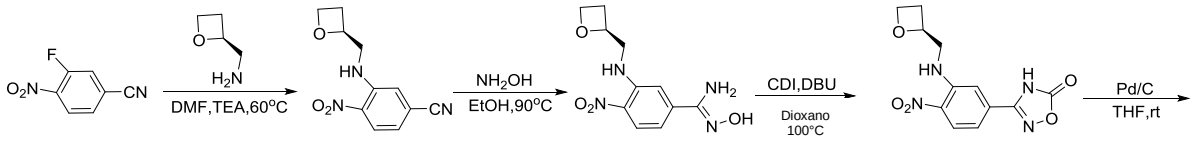
A la solución de 2-((4-(6-(7-clorocroman-4-ilamino)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-((S)-oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,05 mmol) en DCM (2 ml) se añadió (2 ml) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 h. Después de la evaporación del solvente, el crudo se purificó con HPLC para dar ácido 2-((4-(6-(7-clorocroman-4-ilamino)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il))metil)-1-((S)-oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (6 mg, 21%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 586,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,48 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,31 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,65-6,64 (brs, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,28-5,24 (m, 2 H), 4,90-4,86 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 2H), 4,20-4,04 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,66 (bs, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,14 (dd, *J* = 5,2 Hz, 10,4 Hz, 2H).

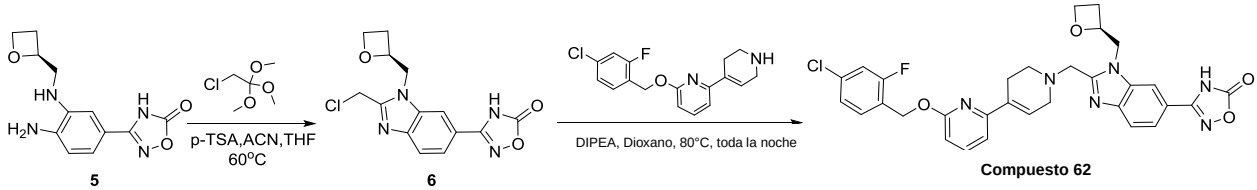
(S)-3-(2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Compuesto 62)



Compuesto 62



1 **2** **3** **4**



5 **6** **Compuesto 62**

Paso 1

Una solución de 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (3,0 g, 18,1 mmol), (S)-oxetan-2-ilmetanamina (1,6 g, 18,4 mmol) y TEA (7,5 ml, 54,3 mmol, 3 eq) en DMF (50 mL) se agitó a 60°C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La combinación orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto., que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1) para dar (S)-4-nitro-3-(oxetan-2-ilmetilamino) benzonitrilo (2,0 g, 47,6% de rendimiento) como un color amarillo sólido. LCMS: $[M+H]^+$ = 234,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,59 min.

Paso 2

A una mezcla de (S)-4-nitro-3-(oxetan-2-ilmetilamino) benzonitrilo (470 mg, 2 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió NH_2OH (0,238 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad para dar (S, Z) -N'-hidroxi-4-nitro-3- (oxetan-2-ilmetilamino)bencimidamida (450 mg, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: $[M+H]^+$ = 267,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,28 min.

Paso 3

A una mezcla de (S, Z)-N'-hidroxi-4-nitro-3-(oxetan-2-ilmetilamino)bencimidamida (250 mg, 0,939 mmol, 1,0 eq) en dioxano (50 ml) se añadió DBU (157,2 mg, 1,033 mmol) seguido de CDI (182,7 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar (S)-3-(4-nitro-3-(oxetan-2-ilmetilamino) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en bruto (260 mg, 95% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+$ = 292,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,18 min.

Paso 4

A una mezcla de (S)-3-(4-nitro-3-(oxetan-2-ilmetilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (150 mg, 0,513 mmol, 1,0 eq.) en THF (15 ml) se añadió Pd/C (15 mg, 10%, p/p). La mezcla de reacción se agitó a RT bajo hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró con celite y se evaporó hasta sequedad para dar (S)-3-(4-amino-3-

(oxetan-2-ilmetilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (120 mg, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 263,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 0,35 min.

Paso 5

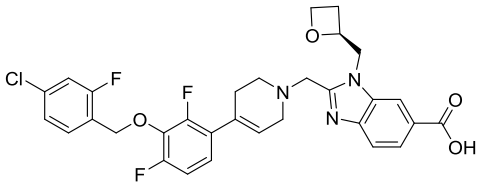
A una solución de (S)-3-(4-amino-3-(oxetan-2-ilmetilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (120 mg, 0,457 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (112 mg, 0,723 mmol) y p-TSA (12 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad para dar (S)-3-(2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (150 mg, 100% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 321,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 0,35 min.

Paso 6

A una solución de 2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (150 mg, 0,47 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió (S)-3-(2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (150 mg, 0,47 mmol), DIPEA (523 mg, 4,05 mmol) y NaI (15 mg, 0,1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se extrajo con EtOAc/H2O (1: 1), se concentró y el residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante prep-HPLC para dar (S)-3-(2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (16 mg, 5,7% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. LCMS: $[M+H]^+$ = 603,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,65 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,12 (s, 1H), 7,76 – 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,63 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 1,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,46 (dd, J1 = 10,0 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,29 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1H), 7,10 – 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,72 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,10– 5,08 (m, 1H), 4,80 – 4,74 (m, 1H), 4,65 – 4,60 (dd, J1 = 14,8 Hz, J2 = 2,8 Hz, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 2H), 4,10 – 4,06 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,95 – 3,91 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,26 – 3,23 (m, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,71 – 2,64 (m, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2,4-difluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 63)



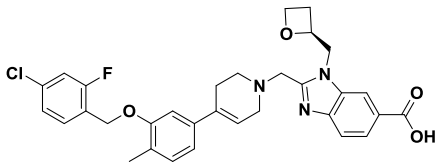
Compuesto 63

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 598,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,63 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,93 (brs, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,07 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 15,2, 6,9 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 13,9, 7,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 14,7, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,22 – 3,16(m, 2H), 2,80 – 2,61 (m, 3H), 2,46 – 2,40 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 64)



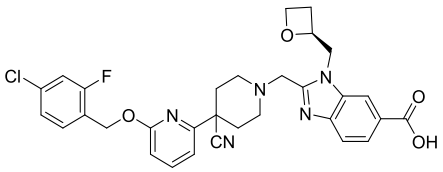
Compuesto 64

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

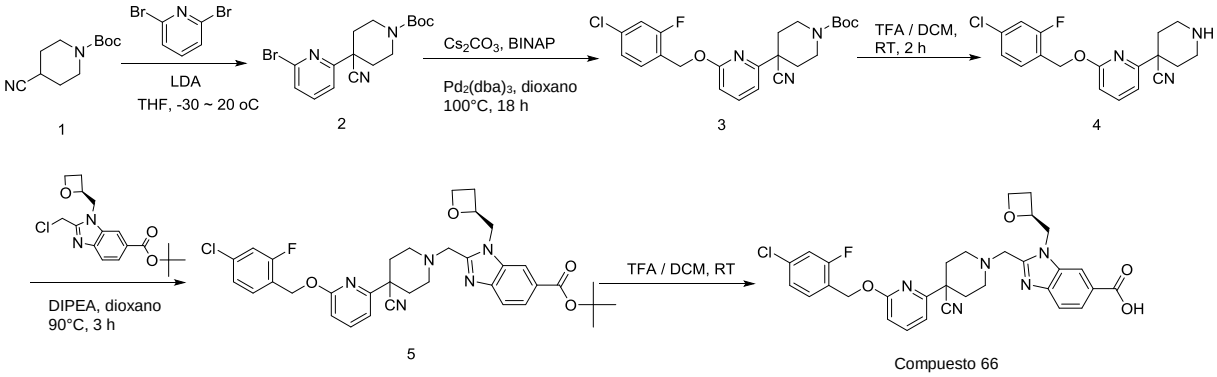
LCMS: $[M+H]^+$ = 576,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,65 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,48 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 15,2, 7,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 4,36 (dt, J = 12,2, 6,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 24,0 Hz, 4H), 2,71 (d, J = 26,0 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ácido (S)-2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-4-cianopiperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 66)



Compuesto 66



Paso 1

Se enfrió una solución de 4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,76 mmol) en THF (10 ml) a -30°C bajo nitrógeno, luego se añadió lentamente LDA (2,5 ml, 2 N), la la reacción se agitó a -30ºC durante 0,5 h. Luego se añadió 2,6-dibromopiridina (1,13 g, 4,76 mmol) a la reacción agitada. La mezcla se agitó a 25ºC y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con HCl (1 N) a pH 7, se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 4-(6-bromopiridin-2-il)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,73 mmol, 57,5% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LCMS: $[M-100]^+$ = 266,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,91 min.

Paso 2

A una solución de 4-(6-bromopiridin-2-il)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,37 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió (4-cloro-2-fluorofenil)metanol (264 mg, 1,64 mmol), BINAP (85 mg, 0,14 mmol), Pd2(dba)3 (63

mg, 0,07 mmol) y Cs_2CO_3 (1,33 g, 4,11 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. La reacción se enfrió a RT, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na2SO4 y se concentraron al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar 4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (239 mg, 0,54 mmol, 30,7% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M-55]^+$ = 389,9; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,97 min.

Paso 3

A una solución de 4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (239 mg, 0,54 mmol) DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 mL), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada. $NaHCO_3$ a pH 7, extraído con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)piperidina-4-carbonitrilo (150 mg, 0,43 mmol, 81% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 346,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,60 min.

Paso 4

A una solución de 4- (6- (4-cloro-2-fluorobenciloxi) piridin-2-il) piperidin-4-carbonitrilo (40 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 2-(clorometil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (39 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (45 mg, 0,36 mmol), la mezcla se agitó a 90ºC durante 3 h. La reacción se enfrió a RT, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un producto bruto, que se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 3/1) para dar 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-cianopiperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,06 mmol, 32,9% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

LCMS: $[M+H]^+$ = 646,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,97 min.

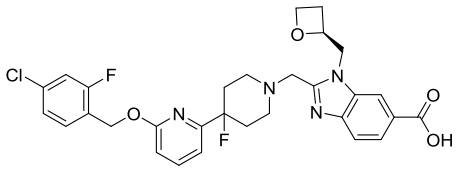
Paso 5

A una solución de 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-cianopiperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,06 mmol) en DCM (5 ml), se añadió TFA (1 ml), la mezcla se agitó a 25°C durante 4 h . Luego, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó por HPLC prep. para dar ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-cianopiperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (13,5 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco.

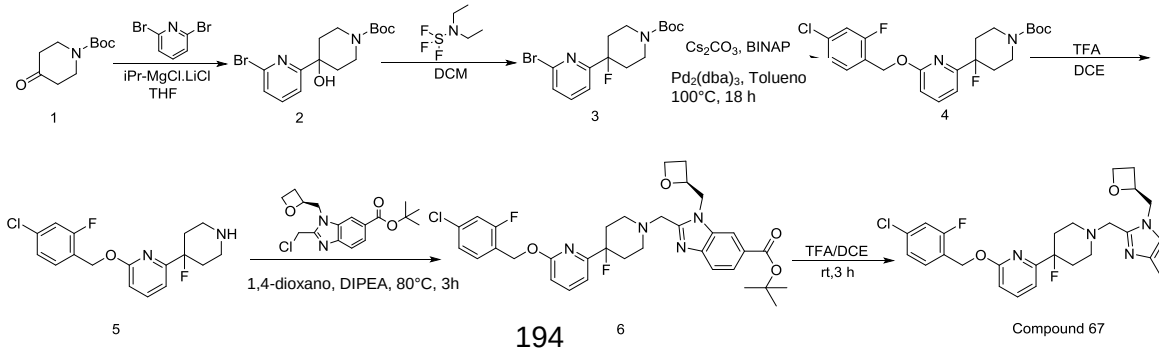
LCMS: $[M+H]^+$ = 590,0; Tiempo de retención (10 mM NH4HCO3) = 1,55 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 10,0, 1,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,12 – 5,05 (m, 1H), 4,78 (dd, J = 15,3, 7,1 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 15,2, 2,5 Hz, 1H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 4,36 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,09 – 3,03 (m, 1H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 3H), 2,19 – 2,06 (m, 4H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 67)



Compuesto 67



Compuesto 67

Paso 1

A una solución de 2,6-dibromopiridina (1,18 g, 5 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió iPr-MgCl.LiCl (3,85 ml, 5 mmol) bajo N2, La mezcla se agitó a RT durante 2 h. Luego se añadió a la mezcla 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. La mezcla se inactivó con 20 ml de NH4Cl saturado, se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), se secó sobre Na2SO4, después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-(6-bromopiridin-2)-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 16% de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.
LCMS: $[M-55]^+$ = 301,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,84 min.

Paso 2

Una mezcla de 4-(6-bromopiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,336 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a -78°C bajo N2, luego DAST se añadió a la mezcla (0,25 ml, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 h. La mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, después de eliminar el solvente para dar 4-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. (118 mg, 97% de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.
LCMS: $[M-55]^+$ = 303,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,08 min.

Paso 3

A una suspensión agitada de 4-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (118 mg, 0,328 mmol) y (4-cloro-2-fluorofenil) metanol (58 mg, 0,361 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió Cs_2CO_3 (214 mg, 0,67 mmol), BINAP (20 mg, 0,0328 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0,0328 mmol) bajo N2 a 15°C. La mezcla de reacción se desgasificó y se volvió a llenar con N2 tres veces. La mezcla resultante se calentó a 120°C bajo N2 durante 18 h. La mezcla se enfrió a RT, se extrajo con EtOAc (30 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 100/1) para dar el producto bruto 4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 100% de rendimiento

bruto) como un aceite de color amarillo claro.
LCMS: $[M-55]^+$ = 383,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,47 min.

Paso 4

A una mezcla de 4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,456 mmol) en DCE (15 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad para dar 2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-6-(4-fluoropiperidin-4-il)piridina (190 mg, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 339,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,82 min.

Paso 5

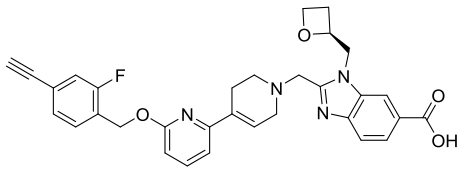
A una mezcla de 2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (60 mg, 0,18 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió 2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-6-(4-fluoropiperidin-4-il)piridina (60 mg, 0,177 mmol), DIPEA (91,5 mg, 0,71 mmol) y NaI (12 mg, 0,1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, el residuo se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), después de eliminar el solvente para dar crudo 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (100 mg, 88% de rendimiento bruto) como un aceite de color amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+$ = 639,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,43 min.

Paso 6

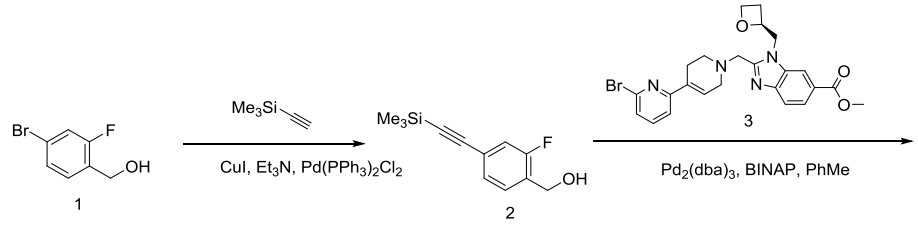
A una mezcla de 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol) en DCE (15 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante prep-HPLC para dar ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-1-ilo)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (19,4 mg, 21% de rendimiento) como un sólido blanco.
LCMS: $[M+H]^+$ = 583,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,59 min.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,28 – 8,27 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H),

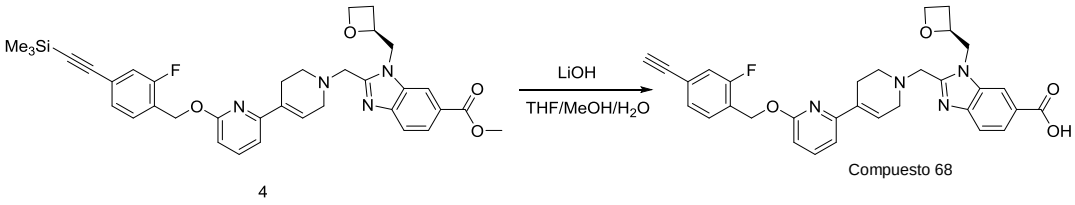
7,65 – 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,45 (dd, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,31 – 7,28 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,84 – 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,15– 5,12 (m, 1H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 4,02 – 3,98 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,85 – 3,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,91 – 2,88 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 2,46 – 2,39 (m, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((6-((4-etinil-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 68)



Compuesto 68





Paso 1

A una solución de (4-bromo-2-fluorofenil) metanol (500 mg, 2,44 mmol) en dioxano (6 ml), CuI (23 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (630 mg, 4,88 mmol) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (86 mg, 0,12 mmol). Finalmente, se añadió etiniltrimetilsilano (287 mg, 2,93 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 12 h a 90ºC bajo N2, Se añadió agua (30 ml) a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar (2-fluoro-4-((trimetilsilil)etinil)fenil) metanol (0,2 g, 37% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso 2

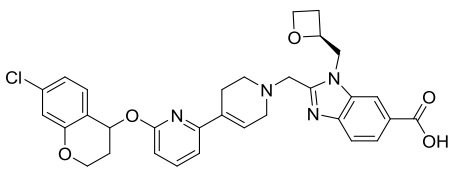
A una solución de (S)-2-((6-bromo-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (30 mg, 0,060 mmol) en tolueno (4,0 ml), BINAP (9,4 mg, 0,015 mmol), t-BuONa (11 mg, 0,11 mmol)

se añadió $Pd_2(dba)_3$ (5,7 mg, 0,006 mmol). Se añadió (2-fluoro-4-((trimetilsilil) etinil) fenil) metanol (20 mg, 0,09 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 12 h a 90ºC bajo N2, Se añadió agua (10 ml) a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 1/5) para dar (S)-2-((6-((2-fluoro-4-((trimetilsilil)etinil)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (10 mg, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 639,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,53 min.

Paso 3

A una solución de (S)-2-((6-((2-fluoro-4-((trimetilsilil)etinil)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (10 mg, 0,016 mmol) en MeOH (0,5 ml), THF (0,5 ml) y H_2O (0,5 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (3,8 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 h, se ajustó a pH 7-8 con AcOH, se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido (S)-2-((6-((4-etinil-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (2,2 mg, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 553,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,57min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,06 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 13,6, 7,8 Hz, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 2H), 4,07 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,31 – 3,12 (m, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 25,8, 17,3 Hz, 2H).

Ácido 2-((6-((7-clorocroman-4-il)oxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-((S)-oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 69)



Compound 69

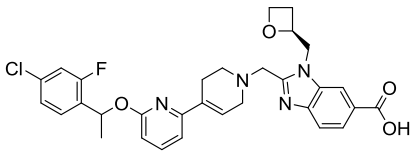
Compuesto 69

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 587,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,74 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m,1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,80-6,78 (brs, 1H), 6,62 (d, J =8,0 Hz, 1H), 6,35-6,33 (m, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 4,92-4,88 (m, 2H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,65-4,61 (m,1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 2H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H).

Ácido 2-((6-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 70)



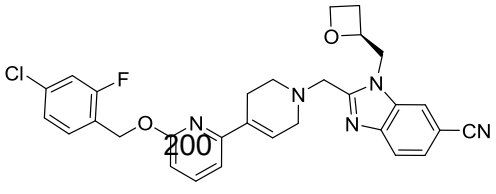
Compuesto 70

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 577,0, Pureza = 100% (254 nm), Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,63 min.

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,35 – 8,29 (brs, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H),7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (d,J = 8,2 Hz, 1H), 6,40 – 6,30 (m, 1H), 5,27 – 5,20 (m, 1H), 4,83 – 4,86 (m, 1H), 4,73 – 4,63 (m, 3H),4,50 – 4,41 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 13,8, 3,3 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 13,7, 6,6 Hz, 1H), 3,27 – 3,21 (m,2H), 2,84 – 2,71 (m, 3H), 2,64 – 2,44 (m, 3H), 1,61 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

(S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (Compuesto 71)



Compound 71

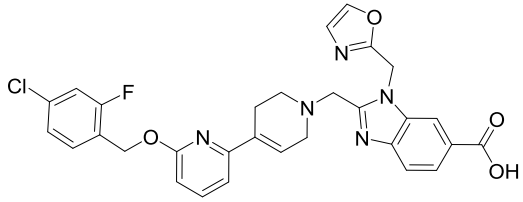
Compuesto 71

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 544,0, Pureza = 100% (254 nm), Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,17 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,16-8,15 (brs, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 – 6,66 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,23 (dt, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 4,92 – 4,83 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 15,3, 2,3 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 13,9, 7,9 Hz, 1H), 4,49 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,27 (dt, J = 17,4, 8,7 Hz, 2H), 2,88 – 2,81 (m, 2H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,64-2,63 (brs, 2H), 2,51 (dq, J = 11,5, 7,3 Hz, 1H).

<u>Ácido 2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxazol-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxili (Compuesto 72)</u>



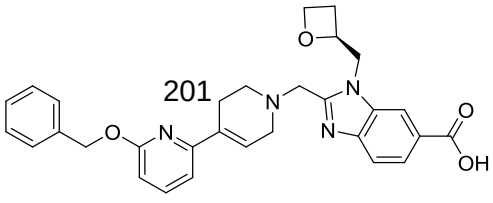
Compuesto 72

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 574,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,63 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,17-8,16 (brs, 1H), 7,97-7,96 (brs, 1H), 7,83-7,82 (brs, 1H), 7,67-7,66 (brs, 2H), 7,52 (d, *J* = 25,1 Hz, 2H), 7,32-7,31 (brs, 1H), 7,06 (d, *J* = 15,4 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 22,8 Hz, 2H), 5,90 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,19-3,18 (brs, 2H), 2,66-2,65 (brs, 2H), 2,36-2,35 (brs, 2H).

<u>Ácido (S)-2-((6-(benciloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 73)</u>



Compound 73

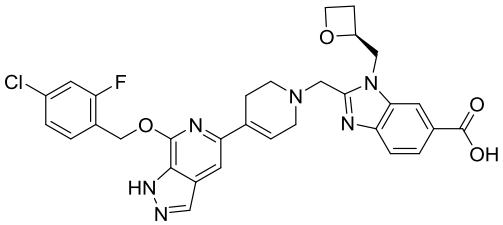
Compuesto 73

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

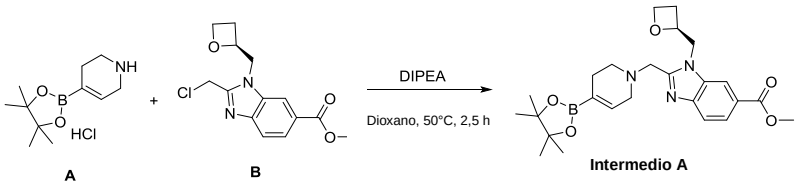
LCMS: $[M+H]^+$ = 511,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,52 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,36-8,34 (brs, 1H), 8,03 (dd, J = 1,2, 8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J= 7,6 Hz, 1H),7,28-7,45 (m, 5H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,22-5,25 (m, 1H),4,82-4,88 (m, 1H), 4,43-4,73 (m, 5H), 3,67-3,80 (m, 2H), 3,21-3,32 (m, 2H), 2,51-2,83 (m, 4H).

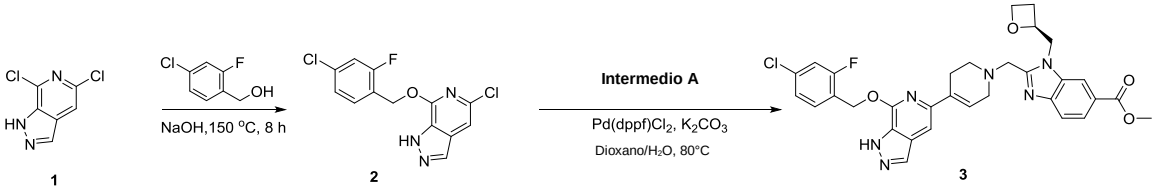
<u>Ácido (S)-2-((4-(7-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 103)</u>



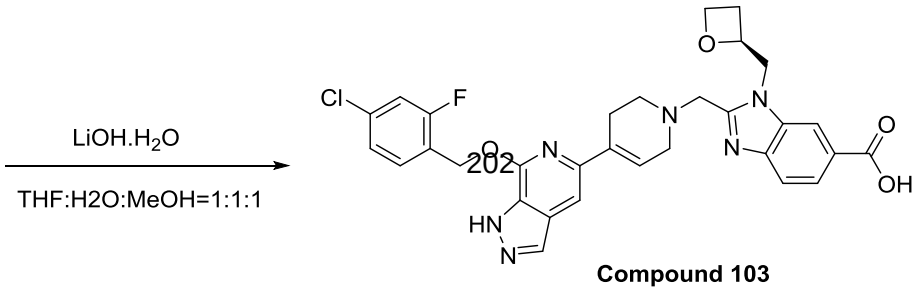
Compuesto 103



A **B** **Intermedio A**



1 **2** **3**



Compound 103

Compuesto 103

Paso 1

A la solución de (S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,68 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (200 mg, 0,68 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (298 mg, 2,38 mmol, 3,5 eq) y luego la mezcla se agitó a 50ºC durante 2,5 h. La reacción se inactivó con agua (15 ml), se extrajo con DCM (30 ml x 3). La combinación orgánica se lavó con salmuera (10 ml x 3), se secó y se concentró al vacío para dar el producto bruto (metil (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato, 280 mg) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 468,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,66 min.

Paso 2

A una solución de 5,7-dicloro-1H-pirazolo [3,4-c]piridina (200 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq) en (4-cloro-2-fluorofenil)metanol (5 ml) se le añadió NaOH (256 mg, 6,42 mmol, 6 eq). La mezcla se agitó a 150°C durante 8 h. La reacción se purificó mediante pre-HPLC para producir el producto (5-cloro-7-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (80 mg, 0,25 mmol). LCMS: $[M+H]^+$ = 311,8; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,73 min.

Paso 3

La solución de 5-cloro-7-((4-cloro-2-fluorobencil) oxi)-1H-pirazolo [3,4-c] piridina (50 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) y (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (56 mg, 0,12 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0,01 mmol) y K_2CO_3 (69 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se agitaron a 80ºC durante 16 h. La reacción se purificó mediante pre-HPLC para producir el producto (metil (S)-2-((4-(7-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-

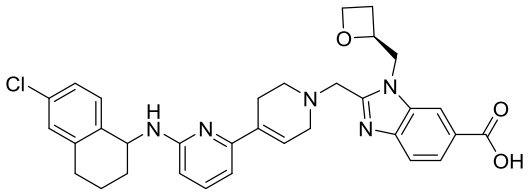
il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo-[d]imidazol-6-carboxilato (30 mg, 0,05 mmol). LCMS: $[M+H]^+$ = 617,3; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,54 min.

Paso 4

Una solución de (S)-2-((4-(7-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (30 mg, 0,05 mmol), $LiOH.H_2O$ (20 mg, 0,2 mmol), ácido dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (1,3 mg, 0,002 mmol). LCMS: $[M+H]^+$ = 603,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,31 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,56 (brs, 2H), 5,19-5,11 (m, 1H), 4,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 15,4, 2,5 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 13,9, 7,9 Hz, 2H), 4,36 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,66 (dt, J = 14,4, 8,1 Hz, 1H), 2,58 (brs, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H).

Ácido 2-((6-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaphthalen-1-il)amino)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 104)



Compuesto 104

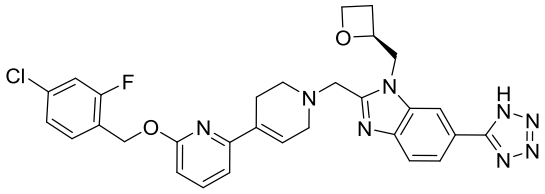
Preparado de manera análoga al Compuesto 61

LCMS: $[M+H]^+$ = 584,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,62 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,33-8,32 (brs, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,25 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,61-6,60 (brs, 1H), 6,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,66 – 4,58 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 4,20

(d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,32 – 3,29 (m, 2H), 2,88-2,87 (brs, 2H), 2,78 (t, J = 17,9 Hz, 3H), 2,65-2,64 (brs, 2H), 2,57 – 2,48 (m, 1H), 2,05 – 1,77 (m, 4H).

(S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol (Compuesto 105)



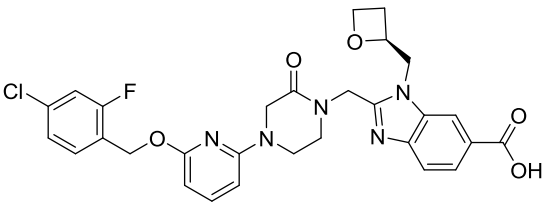
Compuesto 105

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

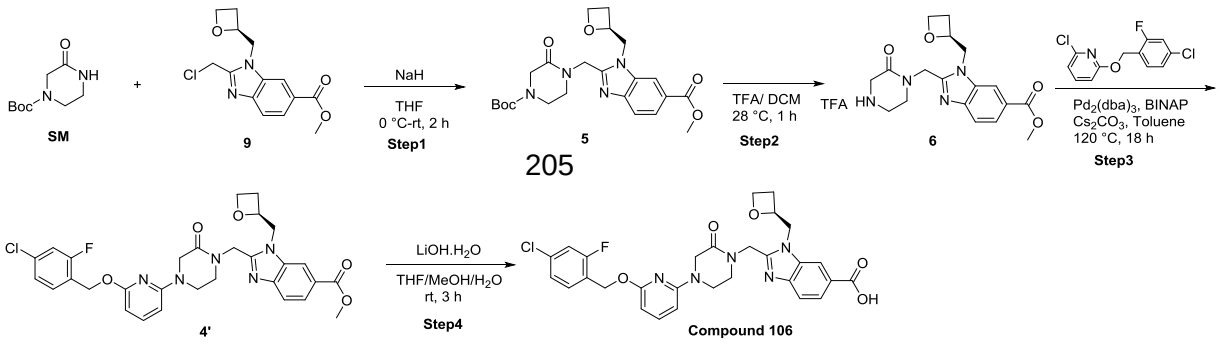
LCMS: $[M+H]^+$ = 587,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,64 min.

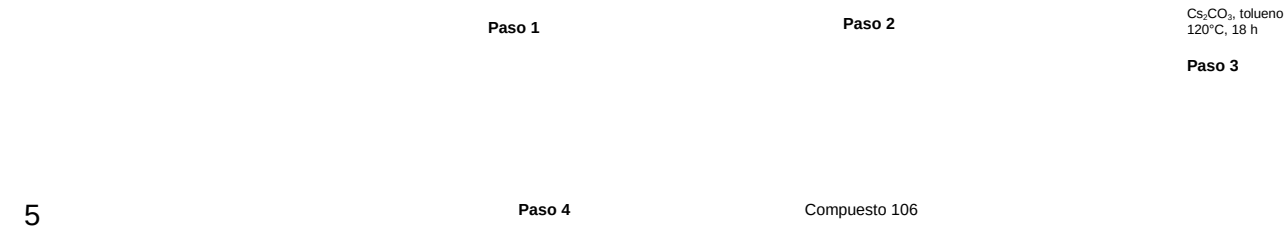
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 – 6,70 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,18 – 5,07 (m, 1H), 4,81 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 15,2, 2,9 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,78-2,77 (brs, 2H), 2,71 – 2,63 (m, 1H), 2,53-2,52 (brs, 2H), 2,48 – 2,41 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 106)



Compuesto 106





Paso 1

Se añadió gota a gota una solución de 3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml) a una solución de NaH (50 mg, 1,25 mmol) en THF (10 ml) a baño de hielo durante 30 min, luego una solución de 2-(clorometil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-metilo (73 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml) gota a gota en un baño de hielo durante 30 min, y luego la reacción se calentó a RT, se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua en un baño de hielo y se extrajo con EA (2 x 10 mL), la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró con un embudo Buchner y se concentró, se purificó por Pre-TLC (PE:EA = 1:3) para dar 2-((4-(terc-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-metilo (73 mg, 42%) como un sólido de color blanco pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 459,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,55 min.

Paso 2

Una solución de 2-((4-(terc-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-metilo (73 mg, 0,16 mmol) en DCM (12 ml) se añadió gota a gota TFA (3 ml) en un baño de hielo. Luego, la reacción se agitó a 28°C durante 4 h. La mezcla se concentró para dar 3-(oxetan-2-ilmetil)-2-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S) -metilo (87 mg, 116%, sal TF) como un aceite amarillento pálido. El crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.
LCMS: $[M+H]^+$ =359,1, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,02 min.

Paso 3

Una solución de 3-(oxetan-2-ilmetil)-2-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-metilo (87 mg, 0,16 mmol, sal TF), 2-cloro-6-(4-

cloro-2-fluorobenciloxi)piridina (48 mg, 0,18 mmol), BINAP (10 mg, 0,016 mmol6), $Pa_2(dba)_3$ (8 mg, 0,008 mmol) y se agitó Cs_2CO_3 (103 mg, 0,32 mmol) en tolueno (20 ml) a 120°C durante 18 h. La mezcla se filtró con embudo Buchner y se concentró, se purificó por pre-HPLC (NH_4HCO_3) para dar 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)2-oxopiperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-metilo (30 mg, 31%) como un sólido amarillento pálido.

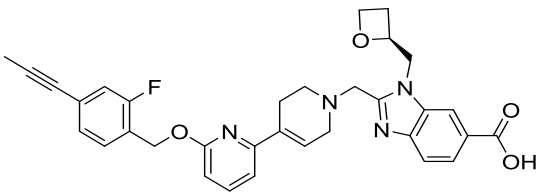
LCMS: $[M+H]^+$ = 593,9, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,76 min.

Paso 4

A una solución de 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (S)-metilo (30 mg, 0,05 mmol) y $LiOH.H_2O$ (17 mg, 0,40 mmol) en THF:MeOH:H_2O (1:1:1, 3 ml) se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se evaporó, se ajustó el pH = 6 con 1 N de HCl acuoso, se extrajo con EA (3 x 10 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en THF (3 ml), se purificó por pre-HPLC (NH_4HCO_3) para dar ácido (S)-2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (5,4 mg, 28%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 580,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,51 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (brs, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8, 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 2,4, 6 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,08 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,01 (qd, *J* = 2, 4,8 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 7,6, 8,4 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 2,4, 12,8 Hz, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,81 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,95 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 107)



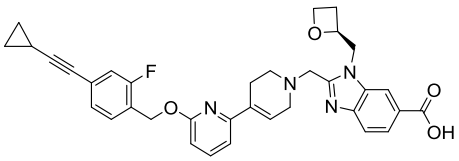
Compuesto 107

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

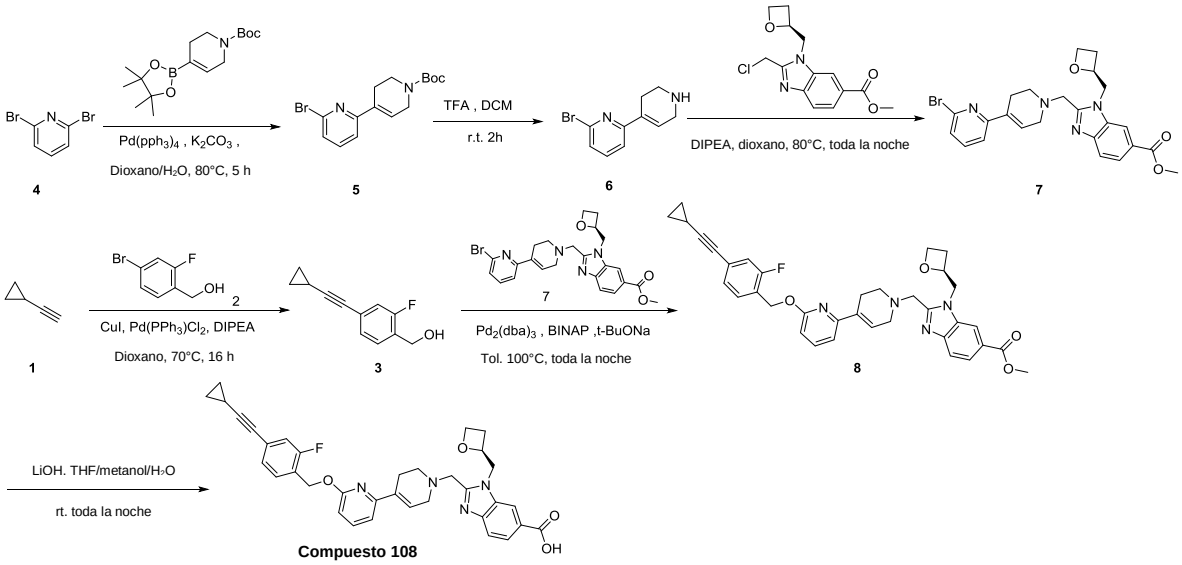
LCMS: $[M+H]^+$ = 567,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,63 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 – 7,04 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,77 – 4,70 (m, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 4,52 – 4,44 (m, 2H), 4,19 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,56 – 2,45 (m, 2H), 2,04 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 18,2 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 108)



Compuesto 108



Paso 1

A una solución de (4-bromo-2-fluorofenil) metanol (1,03 g, 5,0 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml), etinilciclopropano (396 mg, 6,0 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (180 mg, 0,25 mmol), CuI (50 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (1,94 g, 15 mmol) se añadieron bajo N2, la reacción se agitó a 70ºC durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA (30 ml x 2), la capa orgánica se secó en Na2SO4, se filtró con un embudo Buchner y se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar (4-(ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)metanol (770 mg, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M-OH]^+$ = 173,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,71 min.

Paso 2

A la solución de 2,6-dibromopiridina (1 g, 4,22 mmol, 1,0 eq) en 1,4-

dioxano (25 mL) y H_2O (5 mL), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,56 g, 5,06 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (500 mg, 0,42 mmol) y K_2CO_3 (1,46 g, 10,5 mmol) se añadió bajo N2, La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C y se añadió EA (100 mL). La mezcla de reacción se filtró y la mezcla se extrajo con EA (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con una solución sat. NaCl. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, El producto bruto se purificó mediante cromatografía (PE:EA = 10:1) para dar 6-bromo-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 37% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS $[M+Na]^+$ = 361,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =2,15 min.

Paso 3

A la solución de 6-bromo-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 2,21 mmol) en DCM (8 ml), se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 2 h. Se evaporó DCM para dar 6-bromo-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina (450 mg, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido, que se usó para el siguiente paso sin cualquier purificación. LCMS: $[M+H]^+$ = 240,9; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,11 min.

Paso 4

A la solución de 6-bromo-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina (450 mg, 1,88 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml), (S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,69 mmol) y DIPEA (3,5 g, 27,1 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-((6-bromo-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (240 mg, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 497,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,48 min.

Paso 5

A la solución de (S)-2-((6-bromo-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (30 mg, 0,06 mmol), (4-(ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)metanol (15 mg, 0,08 mmol) en tolueno (5 ml),

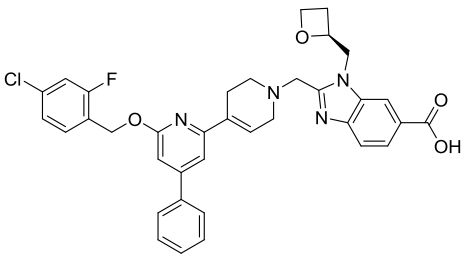
$Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0,01 mmol), BINNP (6 mg, 0,01 mmol) y t-BuONa (15 mg, 0,16 mmol) se añadieron bajo N2, La mezcla de reacción se calentó a 100°C. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-((6-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (8 mg, 22% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 607,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,30 min.

Paso 6

A la solución de ácido (S)-2-((6-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (8 mg, 0,01 mmol) en THF (0,5 ml), metanol (0,5 ml) y se añadió H_2O (0,5 ml), LiOH (8 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 72 h. Se evaporaron los solventes. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido (S)-2-((6-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (5,5 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 593,1, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,685 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 – 6,72 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,68 – 4,63 (m, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,39 – 4,34 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 63,5, 13,4 Hz, 2H), 3,27 – 3,18 (m, 4H), 2,76 -2,72 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 1,59 – 1,49 (m, 1H), 0,97 – 0,82 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-fenil-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 109)



Compound 109

Compuesto 109

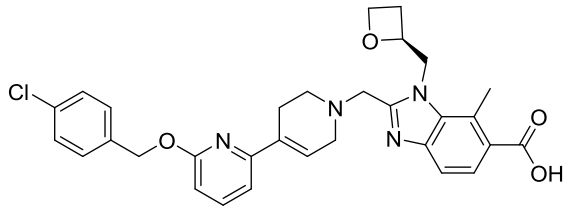
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: [M+H]+ = 639,0; Tiempo de retención (10 mM NH4HCO3) = 1,77 min.

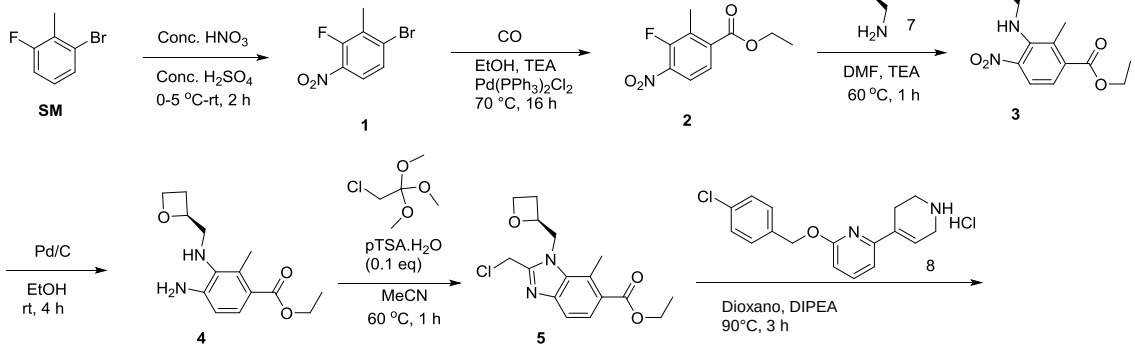
1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,23 (brs, 1H), 7,97 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,71 (m, 10H),6,82 – 6,93 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,22 – 5,30 (m, 1H), 4,47 – 4,88 (m, 4H),4,40 – 4,19 (m, 2H),3,20 – 3,32 (m, 2H), 2,71 – 2,88 (m, 5H), 2,48 – 2,60 (m, 1H).

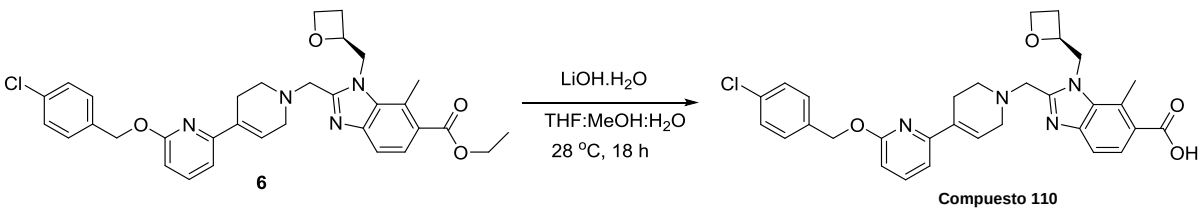
(S)-2-((4-

Ácido (S)-2-((6-((4-clorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-7-metil-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 110)



Compuesto 110





Paso 1

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se enfriaron 1-bromo-3-fluoro-2-metilbenceno (2 g, 10,58 mmol, 1 eq) y ácido sulfúrico concentrado (7 mL) a -5-0°C antes de agregar ácido nítrico concentrado (1,03 g, 10,58 mmol, 65%) gota a gota durante 10 min. La reacción se agitó durante 2 h a RT. La reacción se vertió sobre hielo, se extrajo con EA (2 x 100 ml), se lavó con una solución sat. aq. NH_4HCO_3 (1 x 30 mL) y salmuera (1 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron con embudo Buchner y se concentraron. Los sólidos brutos se purificaron mediante Pre-TLC (PE:EA = 30:1) para dar 1-bromo-3-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno (1,67 g, 64% de rendimiento) como un sólido amarillento pálido.

Paso 2

A una solución de 1-bromo-3-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno (1,3 g, 5,56 mmol) y 3-bromo-1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno (1,30 g, 5,56 mmol) en EtOH: DMSO = 4:3 (60 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (195 mg, 0,278 mmol) y N,N-dietiletanamina (1,12 g, 11,11 mmol, 1,55 ml). La mezcla se enfrió a 30°C, se filtró con un embudo Buchner a través de Celite y se concentró a presión reducida, se purificó mediante Pre-TLC (PE:EA/2:1) para dar 3-fluoro-2-metil-4-nitro- benzoato de etilo (140 mg, 0,616 mmol, 100% de pureza) como un líquido amarillento pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 228,1, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,61 min.

Paso 3

Una mezcla de 3-fluoro-2-metil-4-nitro-benzoato de etilo (140 mg, 0,616 mmol), 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de etilo (140 mg, 0,616 mmol) y TEA (125 mg, 1,23 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó durante 1 h a 90°C, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó por Pre-TLC (Hexanos/EtOAc = 2:1) para dar el producto deseado 2-metil-4-nitro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de etilo (18 mg, 61 mmol, 9,9% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 295,1, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,83 min.

Paso 4

Una mezcla de 2-metil-4-nitro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de etilo (34 mg, 116 mmol) y Pd/C (10 mg, 0,082 mmol) en EtOH (6 mL) se agitó a 26°C durante 4 h en H2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, para dar el producto deseado 4-amino-2-metil-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de etilo (21 mg, 0,044 mmol, 38,4% de rendimiento, 55,9% de pureza) como un líquido amarillo pálido. El crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 265,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,28 min.

Paso 5

Una mezcla de 4-amino-2-metil-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino] benzoato de etilo (21 mg, 0,079 mmol), 2-cloro-1,1,1-trimetoxi-etano (15 mg, 0,095 mmol), y pTSA.H_2O (7,6 mg, 0,040 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó durante 1 h a 60°C, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se concentró in vacuo, purificado por pre-HPLC (NH_4HCO_3 10 mM) para dar el producto deseado 2-(clorometil)-4-metil-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato (24 mg, 0,074 mmol, 93,6% de rendimiento) como un sólido de color blanco pálido.

LCMS: $[M+H]^+$ = 323,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,64 min.

Paso 6

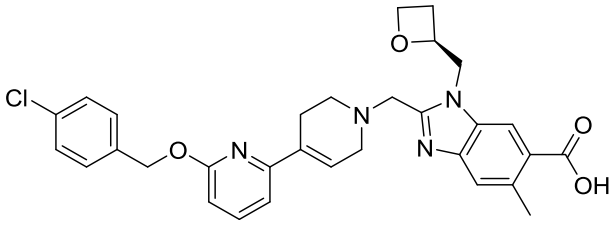
Una mezcla de 2-(clorometil)-4-metil-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (24 mg, 0,074 mmol), 2-[(4-clorofenil)metoxi]-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (15 mg, 0,031 mmol, HC) y DIPEA (6 mg, 0,050 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó durante 3 h a 90°C, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexanos/EtOAc = 20: 1) para dar el producto deseado 2-[[4-[6-[(4-clorofenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-4-metil-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (23 mg, 0,027 mmol, 69,3% de pureza) como un líquido amarillento pálido. El crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 587,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,38 min.

Paso 7

Una mezcla de 2-[[4-[6-[(4-clorofenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-4-metil-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (23 mg, 0,039 mmol) en H_2O (1,0 ml), MeOH (1,0 ml) y THF (1,0 ml) se agitó durante 18 h a 28°C, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se concentró, se le añadió agua (1 mL), se ajustó el pH = 6 con ácido acético, se extrajo con EA (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró con embudo Buchner y concentrado a vacío, purificado por pre-HPLC (NH_4HCO_3 10 mM) para dar el producto deseado ácido (S)-2-((6-((4-clorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-7-metil-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (5 mg, 0,010 mmol, 24,7% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido de color blanco pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 559,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,64 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (t, *J* = 8, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 5H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,74-6,72 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,08-5,02 (m, 2H), 4,83 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 8, 5,6 Hz, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,74-2,66 (m, 3H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-clorobenciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-5-metil-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 111)



Compuesto 111

Preparado de manera análoga al Compuesto 110

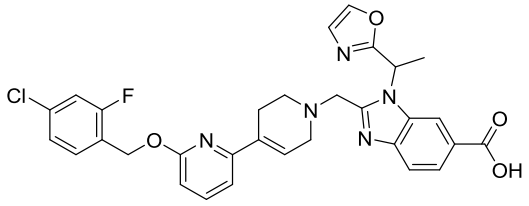
LCMS: [M+H]+ = 559,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,58 min.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,07-8,06 (brs, 1H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 10,5 Hz, 4H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H),

5,39 – 5,30 (m, 2H), 5,04-5,03 (brs, 1H), 4,72 (dd, J = 14,8, 6,3 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,46 – 4,41 (m, 1H), 4,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,72-2,71 (brs, 2H), 2,59-2,58 (brs, 3H), 2,37-2,36 (brs, 1H).

5

Ácido 2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(1-(oxazol-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 112)



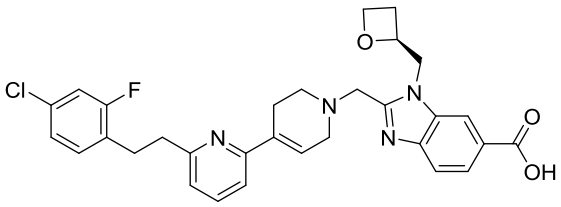
Compuesto 112

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

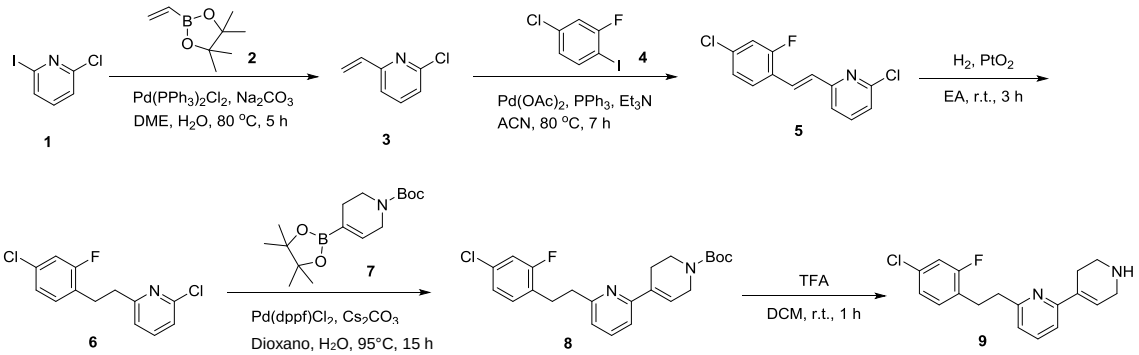
LCMS: $[M+H]^+$ = 588,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,62 min.

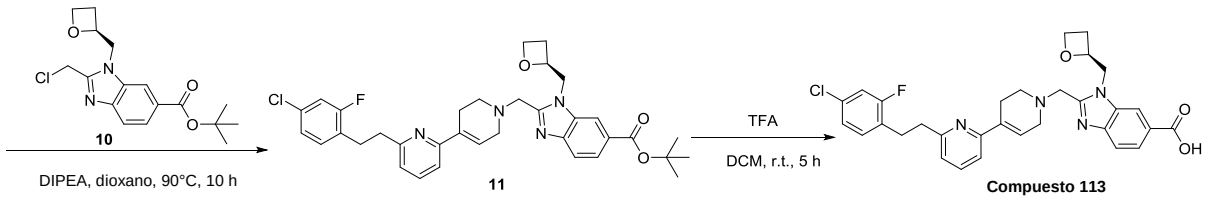
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,03 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 16,9, 9,2 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 14,9, 8,2 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 – 6,66 (m, 2H), 6,44 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,09 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 16,3 Hz, 2H), 2,76 – 2,59 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,93 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ácido (S)-2-((6-(4-cloro-2-fluorofenetil)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 113)



Compuesto 113





Paso 1

Una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (354 mg, 2,30 mmol), 2-cloro-6-yodo-piridina (500 mg, 2,09 mmol), Na_2CO_3 (332 mg, 3,13 mmol) y trifenilfosfano de dicloropaladio (146 mg, 209 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,5 ml) y H_2O (0,5 ml) se agitó durante 5 h a 80°C en un matraz de fondo redondo bajo N2, Y una vez completada la reacción, según se juzgó por LCMS, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 50:1) para proporcionar el producto bruto 2-cloro-6-vinil-piridina (400 mg, crudo). LCMS: $[M+H]^+$ = 140,3; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,83 min;

Paso 2

Una mezcla de 2-cloro-6-vinil-piridina (400 mg, 2,87 mmol), 4-cloro-2-fluoro-1-yodo-benceno (588 mg, 2,29 mmol), Et_3N (580 mg, 5,73 mmol), $Pd(OAc)_2$ (64 mg, 0,287 mmol) y PPh_3 (90 mg, 0,344 mmol) en ACN (5 mL) se agitó durante 7 h a 80°C bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron mediante prep-HPLC para dar el producto deseado 2-cloro-6-[(E)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)vinil]piridina (180 mg, 18,0% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.
LCMS: $[M+H]^+$ = 268,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,40 min;

Paso 3

Una mezcla de 2-cloro-6-[(E)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)vinil]piridina (105 mg, 392 mmol) y PtO_2 (9 mg, 39 mmol) en EA (10 mL) se agitó durante 3 h a RT en un RBF bajo H2, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron mediante prep. -HPLC

para dar el producto deseado 2-cloro-6-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etil] piridina (35 mg, 33,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 270,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,017 min; Pureza = 100% (214 nm).

Paso 4

Una mezcla de 2-cloro-6-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etil]piridina (25 mg, 0,093 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (57 mg, 0,185 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 0,009 mmol) y Cs_2CO_3 (90 mg, 0,278 mmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (0,8 mL) se agitó durante 15 h a 95°C bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos:EtOAc = 3:1) para dar el producto deseado 4-[6-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etil]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,047 mmol, 51,8% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.
LCMS: $[M+H]^+$ = 417,3; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,99 min; Pureza = 98,4% (254 nm).

Paso 5

A una solución de 4-[6-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etil]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,048 mmol) en DCM (2 ml), se añadió TFA (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, hasta que la reacción se completó como se indica por TLC. El solvente se evaporó para dar el producto crudo 2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etil]-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (15 mg, crudo).
LCMS: $[M+H]^+$ = 317,3; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,57 min; Pureza = 94,0% (254 nm).

Paso 6

Una mezcla de 2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etil]-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (15 mg, 0,047 mmol), 2-(clorometil)-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (15,95 mg, 0,047 mmol) y DIPEA (371 mg, 2,87 mmol, 0,5 ml) en dioxano (3,5 ml) se agitó durante 10 h a 90ºC bajo N2,

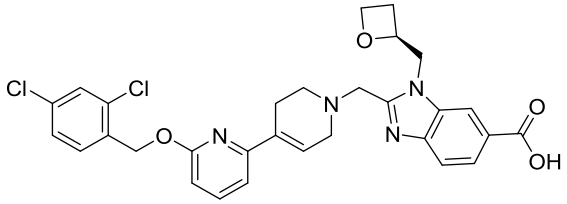
hasta que la reacción se completó como se indica por LCMS. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 1: 2) para dar el producto deseado 2-[[4-[6-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etil]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0,016 mmol, 34,2% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 617,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,33 min; Pureza = 88,6% (254 nm).

Paso 7

A una solución de 2-[[4-[6-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etil]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0,016 mmol) en DCM (3 ml) se añadió lentamente TFA (740 mg, 6,49 mmol, 0,5 ml) a RT y se agitó durante 5 h bajo N2, Una vez completada la reacción según se juzgó por LCMS, se evaporaron TFA y DCM. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 2-[[4-[6-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etil]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico (3,7 mg, 0,007 mmol, 40,7% de rendimiento) como un líquido incoloro. LCMS: $[M+H]^+$ = 561,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,58 min;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 – 6,63 (m, 1H), 5,11 – 5,03 (m, 1H), 4,84 – 4,76 (m, 1H), 4,70 – 4,62 (m, 1H), 4,51 – 4,44 (m, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 62,1, 13,5 Hz, 2H), 3,25 – 3,20 (m, 4H), 3,03 – 2,98 (m, 4H), 2,78 – 2,72 (m, 2H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,45 – 2,38 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 114)



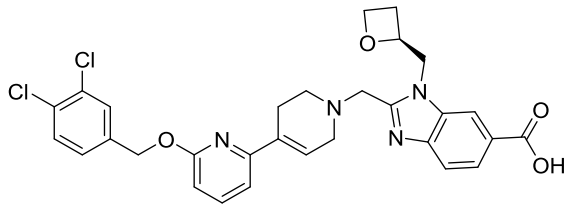
Compuesto 114

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 579,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,50 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,32 – 8,29 (brs, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,63(m, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H),6,76 – 6,71(m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,28 – 5,24 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 4,65 – 4,61(m, 1H), 4,48 (dt, *J* = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,31 –3,26 (m, 2H), 2,88 – 2,83 (m, 2H), 2,80 – 2,74 (m, 1H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 2,57 – 2,49 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((3,4-diclorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 115)



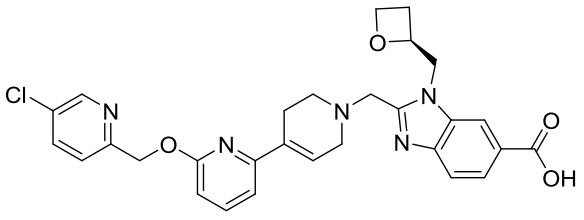
Compuesto 115

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 579,2, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,50 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,26 – 8,23 (brs, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,74 – 6,70 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,29 – 5,23 (m, 1H), 4,92 – 4,86 (m, 1H), 4,76 – 4,69 (m, 1H), 4,60 – 4,59 (m, 1H), 4,47 (dt, *J* = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 2,87 – 2,81 (m, 2H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 2,57 – 2,48 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 116)



Compound 116

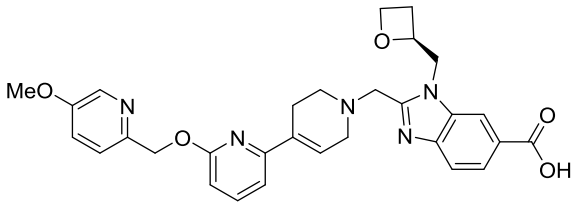
Compuesto 116

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 546,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,30 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,51 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,35 – 8,31 (brs, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz,1H), 7,84 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4Hz,1H), 7,07 (d, *J* = 7,5 Hz,1H), 6,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,68 – 6,63 (brs, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,26 – 5,22 (m, 1H), 4,86 – 4,84 (m,1H), 4,72 (dd, *J* = 15,3, 2,4 Hz, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 4,47 (dt, *J* = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* =13,8 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,8 Hz,1H), 3,31 – 3,26 (m, 2H), 2,87 – 2,82 (m, 2H), 2,79 – 2,72 (m, 1H),2,61 – 2,56 (m, 2H), 2,54 – 2,46 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 117)



Compuesto 117

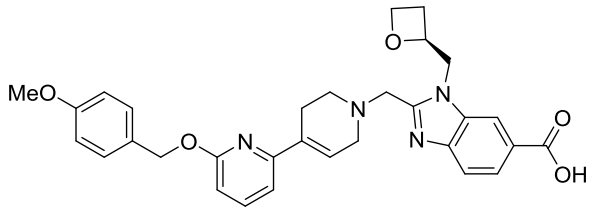
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 542,1, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,40 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (dd, *J* = 2,8, 0,7 Hz, 1H), 8,24 – 8,21 (brs, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,76 – 6,71 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,09 – 5,02 (m, 1H), 4,78 (dd, *J* = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 15,2, 2,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 4,36 (dt, *J* = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,24 – 3,18 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (dd, *J* = 11,9, 5,2 Hz, 1H), 2,48 – 2,30 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((6-((4-metoxibencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-

il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 118)



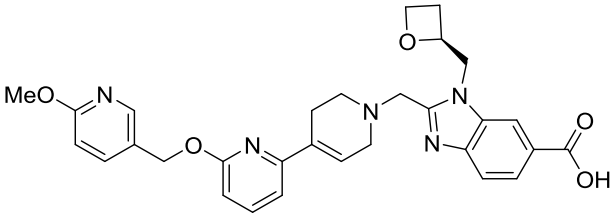
Compuesto 118

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 540,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,45 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,31 (brs, 1H), 7,99 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz,1H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,37 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,90 (m, 2H),6,72 – 6,78 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz,1H), 5,31 (s, 2H), 5,23 – 5,26 (m, 1H), 4,88 (t, *J* = 7,2 Hz,1H), 4,72 (dd, *J* = 2,8 Hz, 12,4 Hz, H), 4,59 – 4,65 (m, 1H), 4,44 – 4,49 (m, 1H), 4,04 – 4,19 (m,2H), 3,78 (s, 2H), 3,21 – 3,32 (m, 2H), 2,48 – 2,28 (m, 6H) .

Ácido (S)-2-((6-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 119)



Compuesto 119

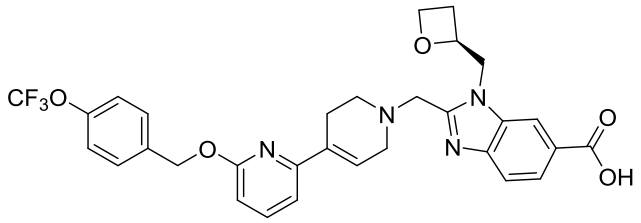
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 542,1, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,43 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,24 – 8,21 (brs, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 2H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,80 – 6,76 (brs, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,10 – 5,03 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 15,1, 2,7 Hz, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,36 (dt, *J* = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H),

3,27 – 3,22 (m, 2H), 2,80 – 2,72 (m, 2H), 2,70 – 2,64 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 2,44 – 2,37 (m, 1H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-((4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 120)

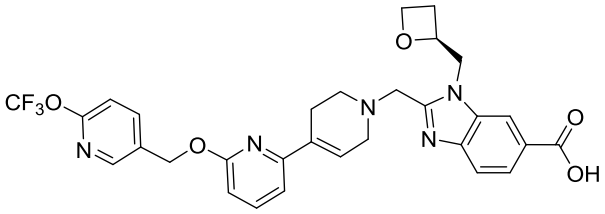


Compuesto 120

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 595,2, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,48 min.

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-((6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 121)



Compuesto 121

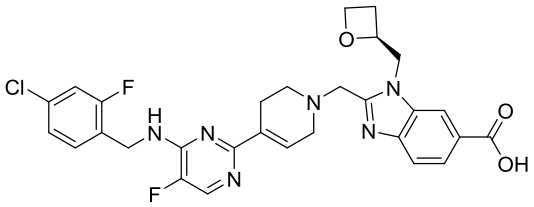
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 596,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,47 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 16,2, 8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,43 (brs, 2H), 5,07 (qd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 15,1, 2,5 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 4,36 (dt, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,5 Hz, 1H),

3,92 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 24,1, 6,4 Hz, 4H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,65 (m, J = 16,2, 8,7, 5,6 Hz, 1H), 2,40 (m, J = 15,9, 11,1, 7,1 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobencilamino)-5-fluoropirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 122)



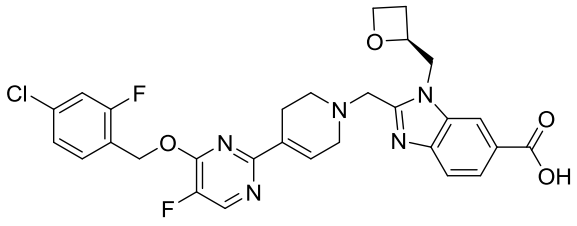
Compuesto 122

Preparado de manera análoga al Compuesto 61

LCMS: $[M+H]^+$ = 581,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,41 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 – 8,25 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,22 – 8,19 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,14 – 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,79 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,24 – 7,22 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,05 – 5,01 (m, 1H), 4,81– 4,75 (m, 1H), 4,65 – 4,59 (m, 3H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 4,06 – 4,03 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,89 – 3,86 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 2,66 – 2,61 (m, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,42 – 2,36 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-fluoropirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 123)



Compuesto 123

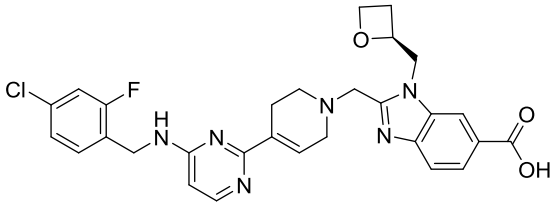
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 582,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,53

min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 – 8,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 – 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,53 – 7,50 (dd, J1 = 10,0 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,33 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,09 – 5,03 (m, 1H), 4,82– 4,77 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (dd, J1 = 15,2 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 4,10 – 4,06 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,94 – 3,91 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,29 – 3,26 (m, 2H), 2,76 – 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,67 – 2,63 (m, 1H), 2,57(s, 2H), 2,41 – 2,37 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(4-((4-cloro-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 124)



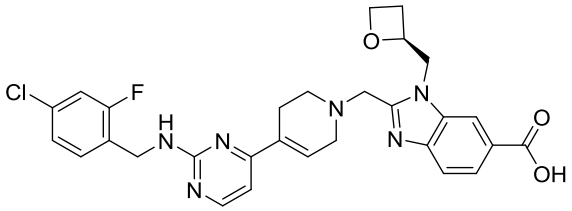
Compuesto 124

Preparado de manera análoga al Compuesto 61

LCMS: $[M+H]^+$ = 563,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,37 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,23 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 – 6,99 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,29 (d, J =6,1 Hz, 1H), 5,13 (dt, J = 7,0, 4,9 Hz, 1H), 4,79 – 4,70 (m, 3H), 4,64 – 4,47 (m, 4H), 4,36 (dt, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 13,7 Hz,1H),3,33 – 3,30 (m, 1H), 2,76 – 2,58 (m, 3H), 2,53 (brs, 2H), 2,47 – 2,33 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(2-((4-cloro-2-fluorobencil)amino)pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 125)



Compuesto 125

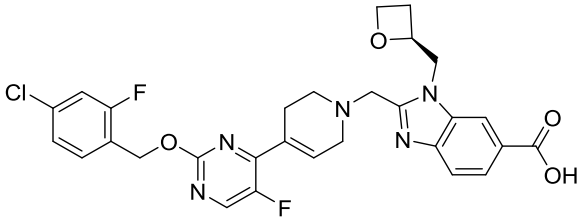
Preparado de manera análoga al Compuesto 61

LCMS: $[M+H]^+$ = 562,9; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,24 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,27-8,18 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84-6,69 (m, 2H), 5,05 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,47 (dd,

J = 20,0, 6,6 Hz, 3H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,05 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,17 (brs, 2H), 2,77-2,59 (m, 3H), 2,46-2,33 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-fluoropirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 126)



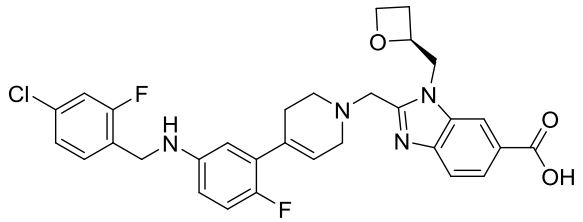
Compuesto 126

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 582,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,52 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (s, 1H), 8,04 – 8,02 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,35 – 5,26 (m, 1H), 5,11– 5,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,73 – 4,64 (m, 1H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,24 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,18 – 2,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,96 – 1,91 (t, J = 9,2 Hz, 3H), 1,62 – 1,53 (m, 1H), 0,87 – 0,72 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(5-((4-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 127)



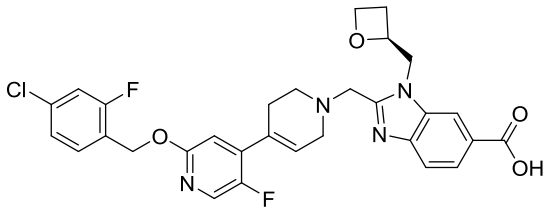
Compuesto 127

Preparado de manera análoga al Compuesto 61

LCMS: $[M+H]^+$ = 579,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,56 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 11,0, 8,8 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 28,8, 6,4 Hz, 2H), 6,13 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,78 (dd, *J* = 15,1, 7,0 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 4,41 – 4,32 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,04 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,69 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ácido (S)-2-((2'-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5'-fluoro-3,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 128)



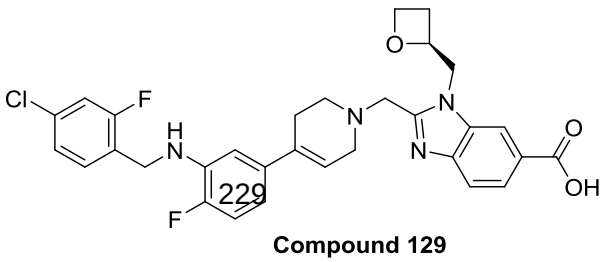
Compuesto 128

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 581,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,40 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 8,4, 8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 2, 7,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 1,6, 6,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,29 (brs, 1H), 5,33 (s, 2 H), 5,09 (qd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 2,4, 12,8 Hz, 1H), 4,49 (q, *J* = 6,4, 7,2 Hz, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,45 (brs, 2H), 2,42-2,37 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 129)



Compound 129

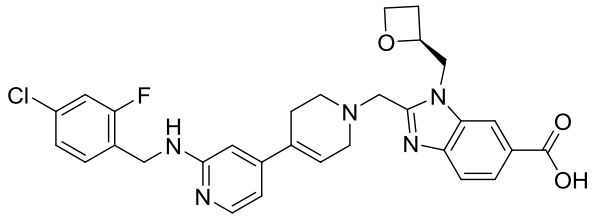
Compuesto 129

Preparado de manera análoga al Compuesto 61

LCMS: $[M+H]^+$ = 578,9; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,39 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 10,1, 9,1, 1,9 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 16,1, 7,5, 2,0 Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,99 (brs, 2H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 15,4, 2,5 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 13,9, 7,9 Hz, 1H), 4,54-4,48 (m, 2H), 4,19 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 28,7 Hz, 2H), 2,87 (brs, 2H), 2,78 (dd, J = 14,2, 9,8, 5,8 Hz, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,50 (brs, 2H).

<u>Ácido (S)-2-((2'-((4-cloro-2-fluorobencil)amino)-3,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 130)</u>



Compuesto 130

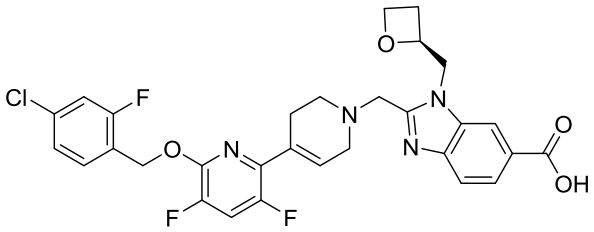
Preparado de manera análoga al Compuesto 61

LCMS: $[M+H]^+$ = 562,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,27 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (brs, 1H), 7,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 2, 6,4 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 6, 5,6 Hz, 1H), 6,61 (t, *J* = 4, 1,2 Hz, 1H), 6,51 (brs, 1H), 6,29 (brs, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,81 (dd, *J* = 7, 2,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 1,6, 13,2 Hz, 1H), 4,49-4,43 (m, 3H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,66 (dd, *J* = 6,4, 4,8 Hz, 1H), 2,43-2,38 (m, 3H).

<u>Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-5,6-</u>

dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 131)



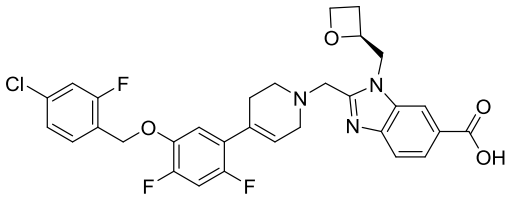
Compuesto 131

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

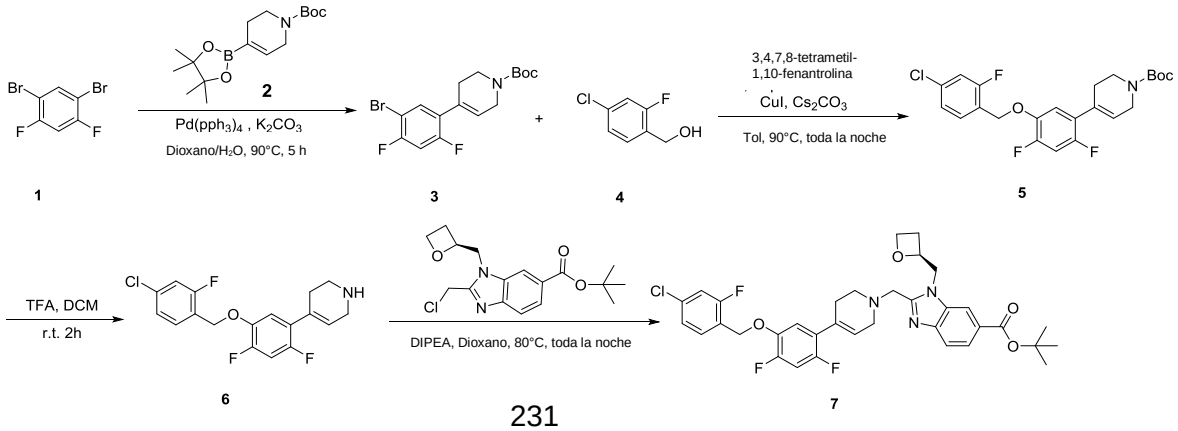
LCMS: $[M+H]^+$ = 599,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,42 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,30 (s, 1H),7,96-7,98 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 6,52 (brs, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,21-5,27 (m, 1H), 4,85-4,89 (m, 1H), 4,70 (dd, *J* = 2,4Hz, 15,6 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 8,0Hz, 14,0 Hz, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,01-4,16 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 2H), 2,71-2,84 (m, 3H), 2,66 (brs, 2H), 2,48-2,55 (m, 1H).

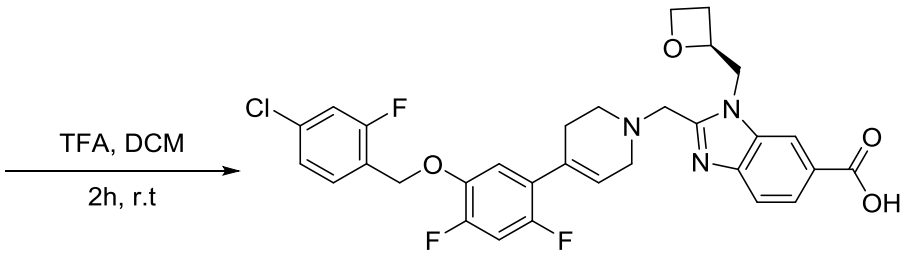
Ácido (S)-2-((4-(5-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2,4-difluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 132)



Compuesto 132



5



Compuesto 132

Paso 1

Una mezcla de 1,5-dibromo-2,4-difluoro-benceno (300 mg, 1,10 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (409 mg, 1,32 mmol), trifenilfosfano de paladio (128 mg, 0,110 mmol) y carbonato de potasio (381 mg, 2,76 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (3 ml) se agitó durante 5 horas a 90°C bajo N2, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc y los orgánicos combinados se concentraron in vacuo, purificado por cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 10:1) para dar 4-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 48% de pureza) como un sólido amarillo pálido. Tiempo de retención (TFA al 0,01%) = 2,39 min.

Paso 2

Una mezcla de 4- (5-bromo-2,4-difluoro-fenil) -3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,481 mmol), (4-cloro-2- fluoro-fenil) metanol (77 mg, 0,481 mmol), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (11 mg, 0,048 mmol), yodocobre (4 mg, 0,024 mmol) y carbonato de dicesio (235 mg, 0,721 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó durante 16 h a 110°C bajo N2, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentrado al vacío, purificado por prep-HPLC para dar el producto deseado 4-[5-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2,4-difluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 6,3% de rendimiento, 91% de pureza) como un sólido amarillo pálido.

LCMS: $[M+H-56]^+$ = 398,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,10 min.

Paso 3

Una mezcla de 4-[5-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2,4-difluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 33 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (740 mg, 6,49 mmol, 0,5 mL) en DCM (3 mL) se agitó durante 2 h a 30°C en un RBF, hasta que la reacción se completó como se indica. por LCMS, los orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar el producto deseado 4-[5-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2,4-difluoro-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (8 mg, 68,4% de

rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: $[M+H]^+$ = 354,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,59 min.

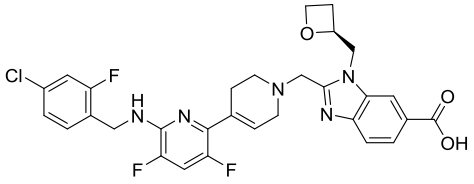
Paso 4

Una mezcla de 4-[5-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2,4-difluoro-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (10 mg, 28 mmol), 2-(clorometil)-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 42 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (9 mg, 71 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó durante 16 h a 80°C en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron por HPLC prep. para dar el producto deseado 2-[[4-[5-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2,4-difluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (3 mg, 16,2% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 654,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,46 min.

Paso 5

Una mezcla de 2-[[4-[5-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2,4-difluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (3 mg, 5 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 mg, 26 mmol) en DCM (2 ml) se agitó durante 2 h a 30°C en un RBF, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron por prep-HPLC para dar el producto deseado ácido 2-[[4-[5-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2,4-difluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico (0,1 mg, 71% de pureza, 3% de brillo) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 598,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,62 min.

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobencilamino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 133)



Compound 133

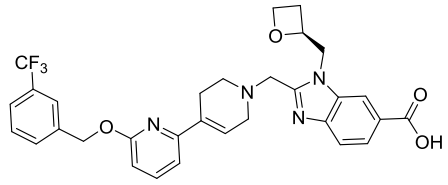
Compuesto 133

Preparado de manera análoga al Compuesto 61

LCMS: $[M+H]^+$ = 598,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,37 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,31 (s, 1H),7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2 H), 6,38 (brs, 1H), 5,22-5,27 (m, 1H), 4,85-4,90 (m, 1H), 4,60-4,73 (m, 4 H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,00-4,16 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 3H), 2,48-2,54 (m, 3 H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-((3-(trifluorometil)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 134)



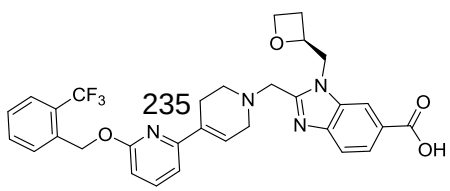
Compuesto 134

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 579,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,48 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 14,6, 8,0 Hz, 3H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79-6,70 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,06 (qd, J = 7,3, 2,8 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,2, 2,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 13,7, 7,7 Hz, 1H), 4,36 (m, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,25-3,13 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,65 (m, J = 16,2, 8,6, 5,5 Hz, 1H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,39 (m, J = 15,9, 11,2, 7,1 Hz, 1H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-((2-(trifluorometil)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 135)



Compound 135

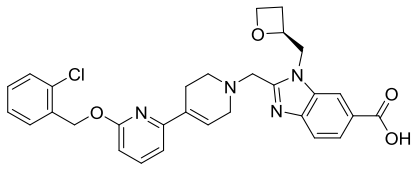
Compuesto 135

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 579,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,47 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,74-7,63 (m, 4H), 7,54 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,05 (qd, J = 7,3, 2,8 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 15,2, 2,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,72 (m, J = 9,4, 4,7 Hz, 2H), 2,64 (m, J = 14,8, 8,0, 4,9 Hz, 1H), 2,48 (brs, 2H), 2,39 (m, J = 15,9, 11,2, 7,1 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((2-clorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 136)



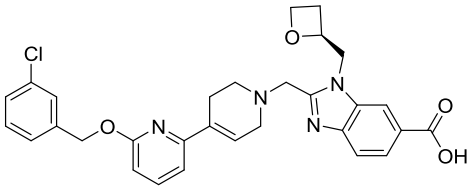
Compuesto 136

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 545,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,70 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,27 – 8,19 (brs, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H),7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz,1H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,10 – 5,03 (m, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H),4,50 – 4,41 (m, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,25 –3,20 (m, 2H), 2,77 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,66 (m, 1H), 2,42 – 2,36 (m, 2H), 2,34 – 2,31 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((3-clorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 137)



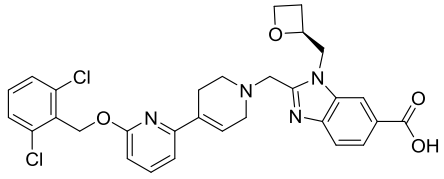
Compuesto 137

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 545,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,70 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,214 – 8,19 (brs, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,71 – 7,66 (m,1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (brs, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77– 6,70 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,10 – 5,01 (m, 1H), 4,78 (dd, *J* = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 15,1,2,7 Hz, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,39 – 4,32 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 13,5 Hz,1H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((6-((2,6-diclorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 138)



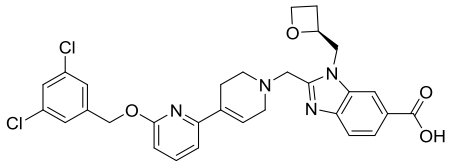
Compuesto 138

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 579,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,60 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,28 – 8,23 (brs, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m,2H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,86 – 6,79 (brs, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,11 – 5,03 (m, 1H), 4,81 (dd, *J* = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 15,2,2,6 Hz, 1H), 4,51 – 4,44 (m, 1H), 4,37 (dt, *J* = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,70 – 2,63 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 2H), 2,44 – 2,38 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((3,5-diclorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 139)



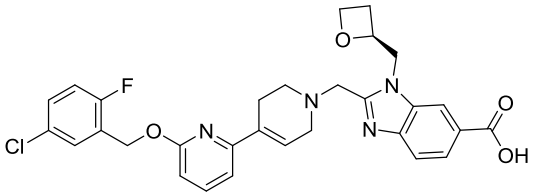
Compuesto 139

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 579,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,66 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 – 8,15 (brs, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,8 Hz,1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H),6,74 – 6,67 (brs, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,10 – 5,02 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 15,3, 7,2 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* =15,1, 2,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 4,36 (dt, *J* = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 13,5 Hz,1H), 3,91 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 2H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,50 – 2,45 (m, 2H), 2,44 – 2,36 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((5-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 140)



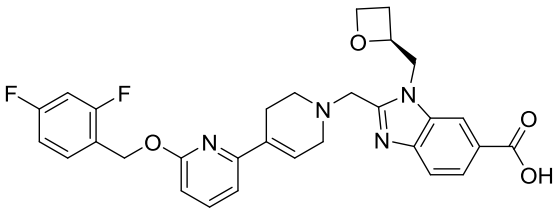
Compuesto 140

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 563,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,59 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,97 – 7,95 (m, 1H), 7,74 – 7,72 (m, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 6,77 – 6,72 (m, 1H) 6,68 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,14 – 5,07 (m, 1H), 4,89 – 4,85 (m, 2H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,60 – 4,51 (m, 2H), 4,34 – 4,30 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 1H)

Ácido (S)-2-((6-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 141)



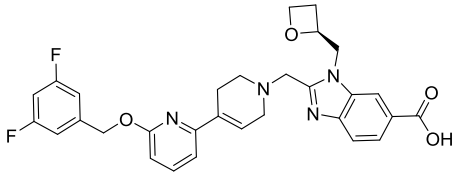
Compuesto 141

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 547,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,56 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,25 (brs, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,62 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,76 (brs, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,07 (dd, *J* = 4,8, 2,4 Hz, 1H), 4,83 (dd, *J* = 7,2, 8 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 2, 12,4 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 7,2, 6,4 Hz, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,09 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((3,5-difluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 142)



Compuesto 142

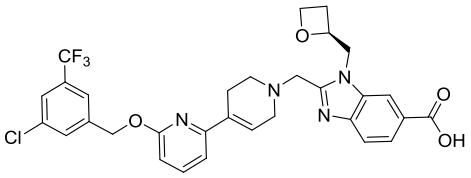
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 547,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,63 min.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 7,82 – 7,80(m, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,64 (m, 1H), 7,18 – 7,16 (m, 3H), 7,10 – 7,08 (m, 1H), 6,79 – 6,77 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,06 – 5,05 (m, 1H), 4,82 – 4,76 (m, 1H), 4,66 – 4,62 (m, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 4,08 – 4,05 (m, 1H), 3,93 – 3,89 (m, 1H), 3,24

– 3,18 (m, 4H), 2,79 – 2,70 (m, 2H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,43 – 2,39 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((3-cloro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 143)



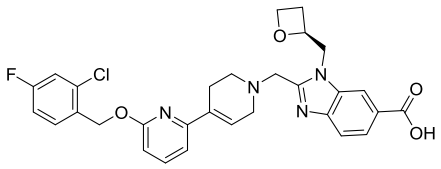
Compuesto 143

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 613,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,70 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 7,86 – 7,78(m, 4H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,09 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,11 – 3,88 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,40 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 144)



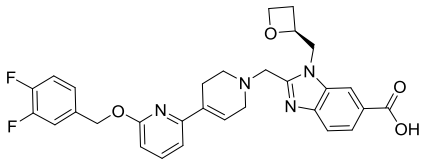
Compuesto 144

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 563,3; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,68 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 6,75 – 6,70 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,28 – 5,21 (m, 1H), 4,88 – 4,84 (m, 1H), 4,75 – 4,70 (m, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 13,6 Hz, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,68 – 2,63 (m, 2H), 2,55 – 2,46 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((3,4-difluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 145)



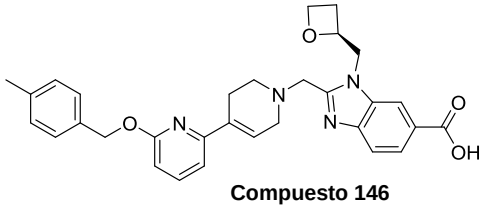
Compuesto 145

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 546,9; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,36 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,83 – 7,80 (m, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 – 6,73 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,82 – 4,77 (m, 1H), 4,67 – 4,63 (m, 1H), 4,49 -4,46 (m, 1H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 1H), 3,93 – 3,89 (m, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 4H), 2,77 – 2,72 (m, 2H), 2,67 – 2,63 (m, 1H), 2,44 – 2,38 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((4-metilbencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 146)



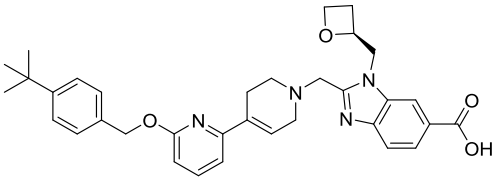
Compuesto 146

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 525,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,57 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,06 – 8,03 (brs, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H),7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H),6,78 – 6,74 (brs, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,09 – 5,03 (m, 1H), 4,71 (dd, *J* = 15,2, 7,2Hz, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,47 (dd, *J* = 13,5, 7,9 Hz, 1H), 4,36 (dt, *J* = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 4,03 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 13,3Hz, 1H), 3,25 – 3,13 (m, 3H), 2,76 – 2,70 (m, 2H), 2,67 – 2,63 (m,1H), 2,4 6 – 2,36 (d, *J* = 8,m, 2H), 2,28 (s, 3H).

Ácido (S)-2-((6-((4-(terc-butil)bencil)oxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 147)



Compuesto 147

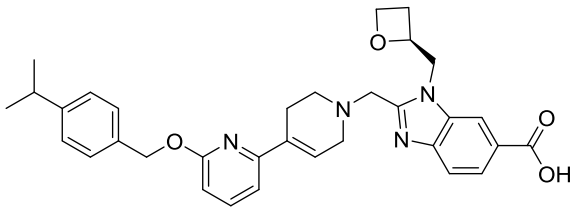
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 567,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,70 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 - 8,21 (brs, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (m,2H), 7,38 – 7,34 (brs, 4H), 7,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,78 – 6,74 (brs, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H),5,32 (s, 2H), 5,10 – 5,04 (m, 1H), 4,83 – 475 (m, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 2,79 – 2,70(m, 2H), 2,69 – 2,63 (m, *J* = 16,4,

1H), 2,50 – 2,44 (m, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 1,26 (s, 9H).

Ácido (S)-2-((6-((4-isopropilbencil)oxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 148)



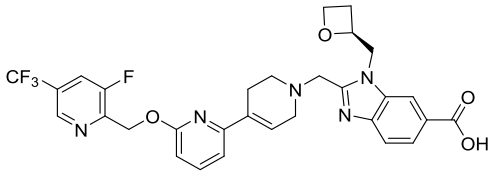
Compuesto 148

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 553,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,56 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,23 – 8,18 (brs, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H),7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H),6,79 – 6,73 (brs, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,10 – 5,03 (m, 1H), 4,78 (dd, *J* = 15,1, 7,3Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 13,7, 7,5 Hz, 1H), 4,39 – 4,34 (m, 1H), 4,06 (d, *J* =13,4 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,26 – 3,22 (m, 2H), 2,90 – 2,83 (m, 1H), 2,78 – 2,70 (m, 2H),2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,55 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,37 (m, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ácido (S)-2-((6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 149)



Compuesto 149

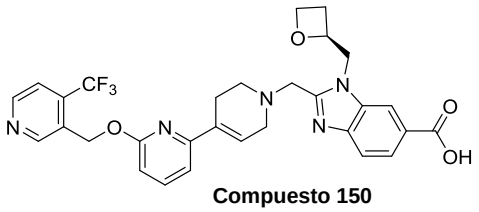
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 598,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,51 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,83 – 8,79 (brs, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,28 –

8,24 (brs, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 16,3, 8,3 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,63 – 6,57 (brs, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,08 – 5,00 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 15,3, 7,4 Hz, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,46 (dd, *J* = 13,6, 7,8 Hz, 1H), 4,35 (dt, *J* = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 2,74 – 2,64 (m, 3H), 2,44 – 2,34 (m, 3H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 150)



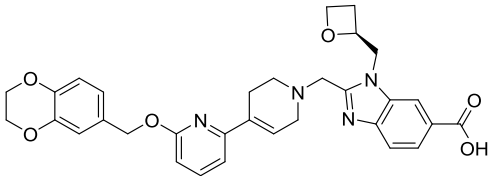
Compuesto 150

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 580,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,43 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,97 – 8,95 (brs, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,26 – 8,23 (brs, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 2H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,73 – 6,68 (brs, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,09 – 5,02 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 4,46 (dd, *J* = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 4,36 (dt, *J* = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 2,77 – 2,71 (m, 2H), 2,68 – 2,63 (m, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((6-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 151)



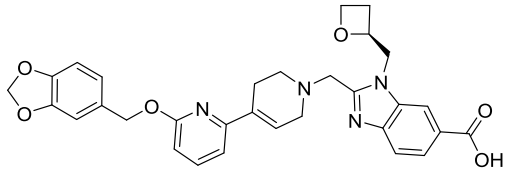
Compuesto 151

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 569,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,46 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 5,07 (dt, J = 7,0, 4,6 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 15,1, 2,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 4,36 (dt, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 4,28 – 4,16 (m, 4H), 4,07 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,73 (d, J = 17,8 Hz, 2H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,52 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,45 – 2,37 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 152)



Compuesto 152

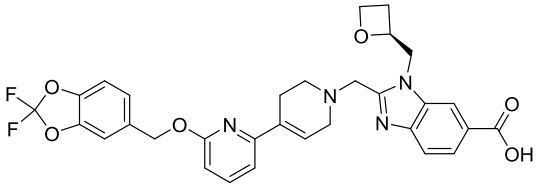
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 555,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,34 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,07 (qd, J = 7,3, 2,8 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 15,2, 2,6 Hz, 1H), 4,47 (dt, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 4,36 (dt, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,92 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,79-2,60 (m, 3H), 2,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,39 (dd, J = 21,7, 13,3, 7,5 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

(Compuesto 153)



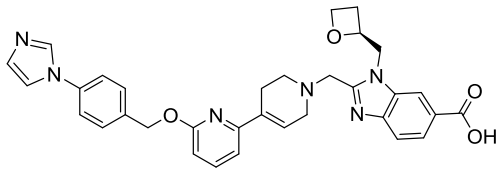
Compuesto 153

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 591,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,62 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 – 6,68 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,07 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (d, J = 54,7 Hz, 2H), 2,40 (s, 2H).

Ácido (S)-2-((6-((4-(1H-imidazol-1-il)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 154)



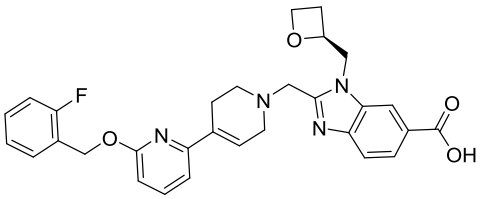
Compuesto 154

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 577,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,57 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,29 – 8,22 (brs, 1H), 8,17 – 8,07 (brs, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 – 7,72 (brs, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 3H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,80 – 6,76 (brs, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,10 – 5,02 (m, 1H), 4,75 (dd, *J* = 15,2, 7,1 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 15,1, 2,8 Hz, 1H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 4,35 (dt, *J* = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 2,44 – 2,37 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 155)



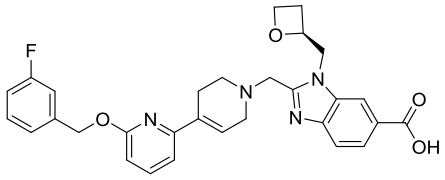
Compuesto 155

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 529,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,47 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,53 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78-6,69 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,80 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 15,1, 2,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 4,36 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 27,8, 17,7 Hz, 4H), 2,75 (brs, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,39 (m, J = 21,3, 8,7 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((3-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 156)



Compuesto 156

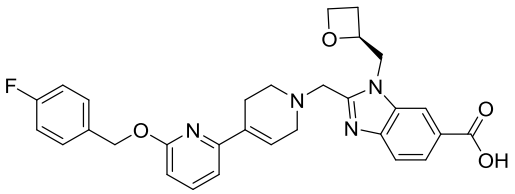
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 529,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,54 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,32-8,31 (brs, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 – 7,55 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 13,8, 7,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 27,8, 8,8 Hz, 2H), 7,08 – 6,93 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,85-4,84 (brs, 1H), 4,72 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 4,46 (dt, *J* = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,85 (d, *J*

= 5,2 Hz, 2H), 2,74 (dd, *J* = 17,0, 8,5 Hz, 1H), 2,64-2,63 (brs, 2H), 2,51 (dd, *J* = 17,6, 8,5 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 157)



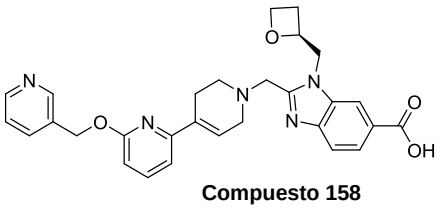
Compuesto 157

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 529,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,54 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,23 – 8,19 (brs, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H),7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H),6,77 – 6,73 (brs, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,10 – 5,03 (m, 1H), 4,78 (dd, *J* = 15,4, 7,1Hz, 1H), 4,67 - 4,61 (m, 1H), 4,46 (dd, *J* = 13,8, 7,6 Hz, 1H), 4,36 (dt, *J* = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* =13,4 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,26 – 3,16 (m, 3H), 2,78 – 2,70 (m, 2H), 2,69 – 2,63 (m, 1H),2,45 – 2,35 (m, 2H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-(piridin-3-ilmetoxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 158)



Compuesto 158

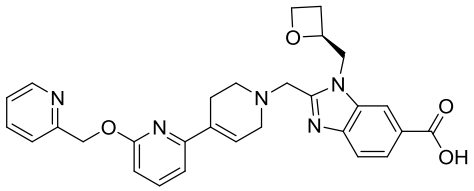
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 512,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,32 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8, 51-8, 49 (m, 1H), 8,253(brs, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,08 (d, J = 4 Hz1H),

6,73 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,64(dd, J = 2,4, 2,4 Hz,1H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,07 (d, J = 13,6Hz, 1H), 3,91 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H),2,67-2,63 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 3H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-(piridin-2-ilmetoxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 159)



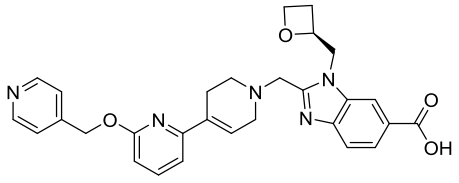
Compuesto 159

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 512,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,33 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,56-8,52(m, 1H), 8,26-8,22(brs, 1H), 7,82 – 7,76(m, 2H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H),7,31-7,28 (m, 1H), 7,08 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (brs, 1H),5,43 (s, 2H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 2,4, 2,4 Hz, 1H),4,46-4,43 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,05 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,6 Hz,1H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,72 – 2,68 (m, 2H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,46 (s,2H), 2,43 –2,38 (m, 1H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-(piridin-4-ilmetoxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 160)



Compuesto 160

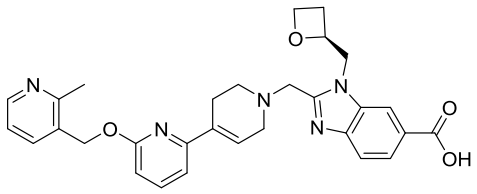
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 512,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,32 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (dd, J = 1,6, 1,6 Hz, 2H), 8, 22 (brs, 1H), 7,80 (dd, J

= 1,2, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J =2,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (brs, 1H), 5,42 (s,2H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,62 (dd, J = 2,8, 2,8 Hz,1H), 4,48-4,42(m, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,05 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 13,6 Hz, 1H),3,27-3,18 (m, 2H), 2,71 (d, J = 6 Hz, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,47 (d, J = 4,4 Hz, 2H),2,38-2,36 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 161)



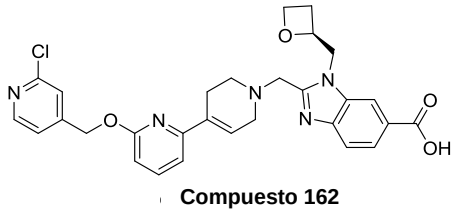
Compuesto 161

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 526,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,34 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 – 7,58 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 7,6, 5,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,79 – 6,65 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,25 (dd, *J* = 12,0, 6,9 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 15,3, 2,4 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 13,9, 7,8 Hz, 1H), 4,48 (dt, *J* = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,32 – 3,30 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,66-2,65 (brs, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,51 (dd, *J* = 19,2, 8,2 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((2-cloropiridin-4-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 162)



Compuesto 162

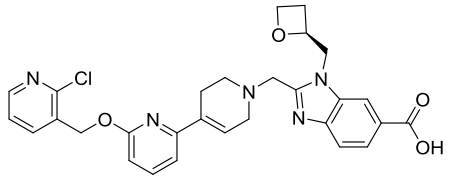
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 546,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,43

min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,26 – 8,23 (brs, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,53 (brs, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,70 – 6,65 (brs, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,09 – 5,01 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 15,2, 7,4 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 15,1, 2,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 13,8, 7,6 Hz, 1H), 4,35 (dt, *J* = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 2H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,46 – 2,42 (m, 2H), 2,40 – 2,34 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((2-cloropiridin-3-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 163)



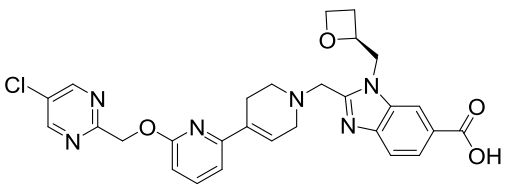
Compuesto 163

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 545,8; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,23 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,02 – 7,98 (m, 1H),7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 – 6,67 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,28 – 5,20 (m, 1H), 4,88 – 4,85 (m, 1H), 4,77 – 4,69 (m, 1H), 4,61 – 4,59 (m, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 13,7 Hz, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 2H), 2,54 – 2,45 (m, 1H)

Ácido (S)-2-((6-((5-cloropirimidin-2-il)metoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 164)



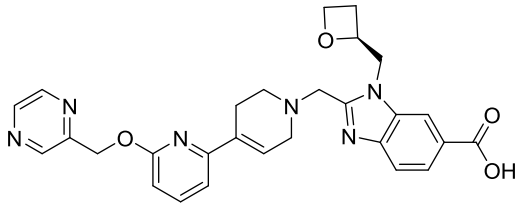
Compuesto 164

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 547,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,31 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,08 – 4,99 (m, 1H), 4,76 (dd, J = 15,4, 7,3 Hz, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,18 – 3,08 (m, 2H), 2,72 – 2,55 (m, 3H), 2,39 (dd, J = 17,9, 9,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 2H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-(pirazin-2-ilmetoxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 165)



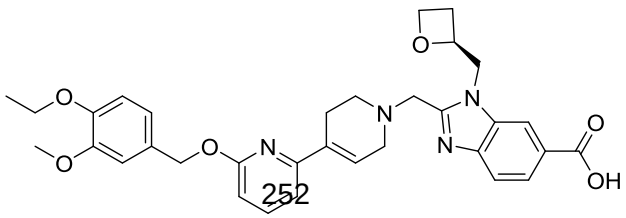
Compuesto 165

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 513,3, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,30 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,64 – 8,60 (m, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,26 – 8,22 (brs, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,68 – 6,64 (brs, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,09 – 5,02 (m, 1H), 4,78 (dd, *J* = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 15,2, 2,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 13,7, 7,7 Hz, 1H), 4,35 (dt, *J* = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,23 – 3,13 (m, 2H), 2,75 – 2,68 (m, 2H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,46 – 2,42 (m, 2H), 2,39 – 2,32 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((4-ethoxi-3-metoxibencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 166)



Compound 166

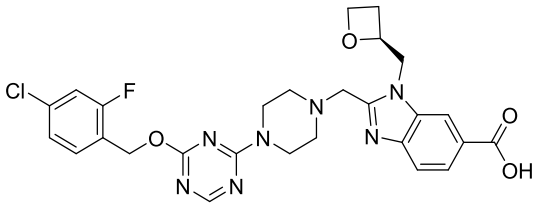
Compuesto 166

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 585,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,46 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,23 – 8,18 (brs, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,81 – 6,77 (brs, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,10 – 5,03 (m, 1H), 4,78 (dd, *J* = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 4,36 (dt, *J* = 8,7, 5,9 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 2,69 – 2,63 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 2,45 – 2,38 (m, 1H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

<u>Ácido (S)-2-((4-(4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 167)</u>



Compuesto 167

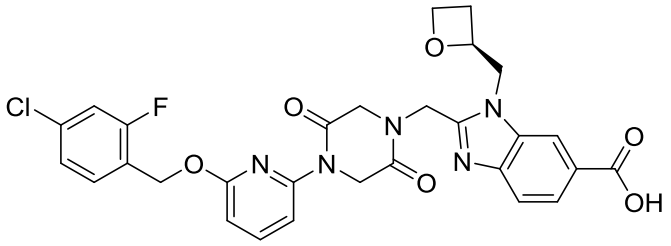
Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 568,2, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,43 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,39 – 8,37 (brs, 1H), 8,27 – 8,22 (brs, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 10,0, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,13 – 5,07 (m, 1H), 4,78 (dd, *J* = 15,2, 7,1 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 14,0, 7,5 Hz, 1H), 4,37 (dt, *J* = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,84 – 3,74 (m, 5H), 2,71 – 2,69 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 3H), 2,47 – 2,32 (m, 2H).

<u>Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,5-</u>

dioxopiperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 168)



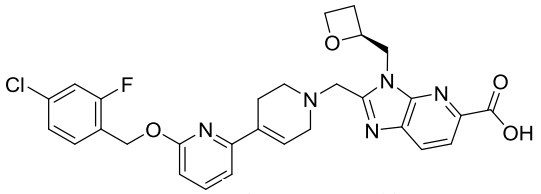
Compuesto 168

Preparado de manera análoga al Compuesto 55

LCMS: $[M+H]^+$ = 594,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,48 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 – 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 – 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,43 – 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 6,67 – 6,65 (dd, J1 = 7,2 Hz, J2 = 0,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,14 – 5,11 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,81 – 4,76 (m, 3H), 4,66 – 4,50 (m, 4H), 4,43 – 4,41 (m, 1H), 2,83 – 2,78 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,51 – 2,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico (Compuesto 169)



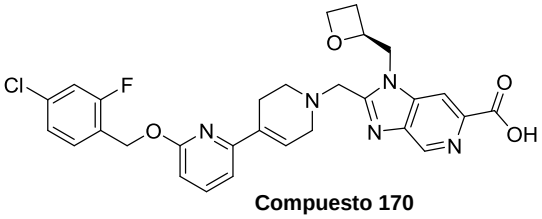
Compuesto 169

Preparado de manera análoga al Compuesto 19,

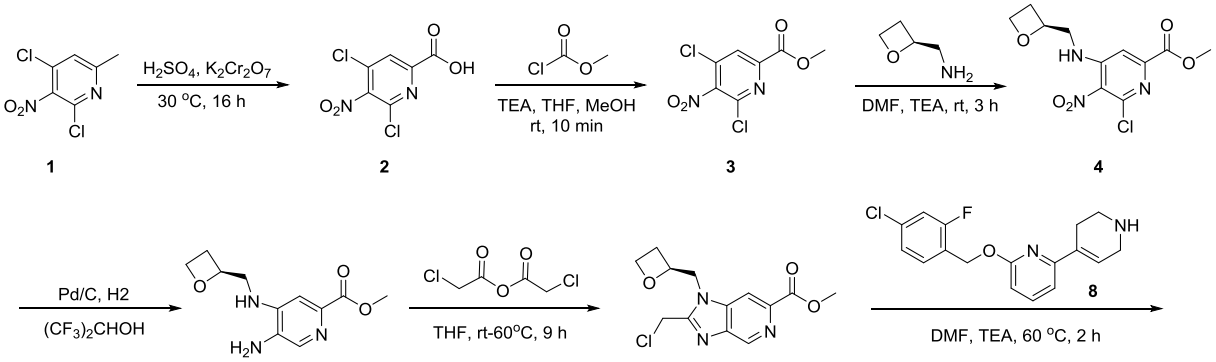
LCMS: $[M+H]^+$ = 565,1, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,80 min.

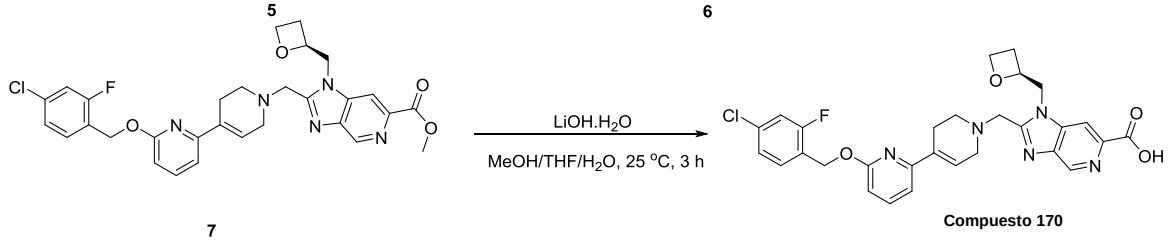
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 10,0, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,81-6,68 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,21-5,07 (m, 1H), 4,83 (dd, *J* = 14,6, 6,5 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 14,7, 3,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 14,5, 7,0 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 14,8, 6,1 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 37,5, 13,6 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,75 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,43 (s, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (Compuesto 170)



Compuesto 170





Paso 1

Se añadió dipotásico oxido-(oxido(dioxo)cromio)oxi-dioxo-cromo (1,92 g, 6,52 mmol) a una mezcla de 2,4-dicloro-6-metil-3-nitropiridina (1,0 g, 4,83 mmol) en H_2SO_4 (3 ml) y se agitó durante 24 h a 30ºC. Luego, la reacción se añadió a hielo y se agitó durante 20 min y se filtró, se lavó con agua (10 ml), se secó para dar ácido 4,6-dicloro-5-nitro-piridin-2-carboxílico (1,0 g, 4,14 mmol, 83,0% de rendimiento) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ = 237,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,75 min.

Paso 2

Se disolvió ácido 4,6-dicloro-5-nitro-piridin-2-carboxílico (900 mg, 3,72

mmol) en metanol/THF (10 ml/10 ml) y se añadió N,N-dietiletanamina (3,77 g, 37,22 mmol, 5,19 ml) y metilcarbonocloridato (2,11 g, 22,33 mmol) en condiciones heladas y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Una vez completada la reacción, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía en columna (EA: PE = gradiente 0-70%) para producir 4,6-dicloro-5-nitro-piridin-2-carboxilato de metilo (900 mg, 3,51 mmol, 94,4% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 250,9; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,95 min.

Paso 3

Una mezcla de [(2S)-oxetan-2-il]metanamina (347 mg, 1,20 mmol), 4,6-dicloro-5-nitro-piridin-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,20 mmol) y N, N - dietiletanamina (363 mg, 3,59 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 2 horas a 15ºC, hasta que la reacción se completó como se indica por LCMS. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1: 1) para producir 6-cloro-5-nitro-4-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]piridina-2-carboxilato de metilo (145 mg, 0,336 mmol, 28,2% de rendimiento, pureza del 70%). LCMS: $[M+H]^+$ = 302,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,76 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (dd, J = 11,9, 6,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,89 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 4,53-4,24 (m, 2H), 3,88 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 3,56 (dd, J = 15,5, 10,7 Hz, 2H), 2,63 (dt, J = 14,7, 8,0 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 10,9, 6,9 Hz, 1H).

Paso 4

Una mezcla de 6-cloro-5-nitro-4-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]piridin-2-carboxilato de metilo (130 mg, 302 mmol) y paladio (64,20 mg, 603 mmol) en $(CF_3)_2CHOH$ (10 ml) se añadió durante 16 horas a 15ºC en H2, La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el producto deseado 5-amino-4-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]piridin-2-carboxilato (100 mg, 0,295 mmol). LCMS: $[M+H]^+$ = 238,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,42 min.

Paso 5

A una solución de 5-amino-4-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino] piridin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,295 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió una solución de (2-cloroacetil) 2-cloroacetato (76 mg, 442 mmol) en THF anhidro (2 ml) en porciones. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó a 60ºC durante 24 horas. El LCMS mostró que se mantuvo el SM. Se añadió una solución de (2-cloroacetil) 2-cloroacetato (76 mg, 0,443 mmol) en THF anhidro (2 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 24 h a 80°C. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó a la mitad a presión reducida. La solución resultante se diluyó con EtOAc (30 ml) y se trató con una solución acuosa de $NaHCO_3$ (10 ml). La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se separó y la solución acuosa. La capa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 2-(clorometil)-1-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de metilo (80 mg, 0,189 mmol, 64,2% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 296,1, Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,48 min.

Paso 6

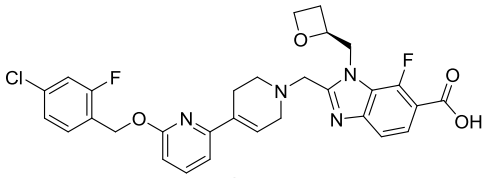
A una solución agitada de 2-(clorometil)-1-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de metilo (80 mg, 0,189 mmol) y 2-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (60 mg, 0,189 mmol) en DMF (3 ml) se añadió N,N-dietiletanamina (57 mg, 0,568 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60ºC durante 1 hora y una vez completada la reacción, según se juzgó por LCMS. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 2-[[4-[6-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-1-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo crudo (100 mg, 0,107 mmol, 56,6% de rendimiento, 62% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 578,1, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,17 min.

Paso 7

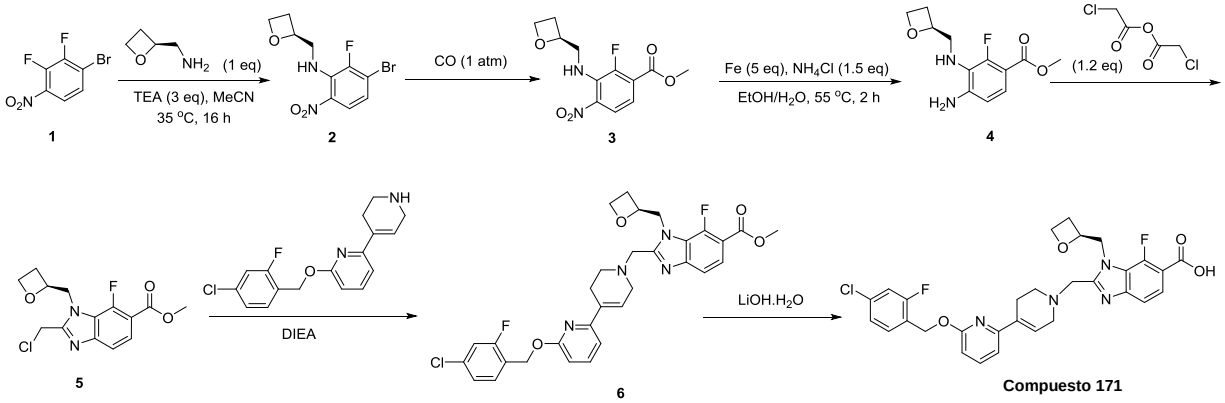
A una solución agitada de 2-[[4-[6-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metilo]-1-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,107 mmol) en THF (1 ml), metanol (1 ml) Se añadió agua (1 ml) a 60ºC de hidróxido de litio monohidrato (17 mg, 0,405 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora y una vez completada la reacción, según se juzgó por LCMS, la mezcla se acidificó con AcOH hasta pH ~6 y se purificó mediante HPLC preparativa para producir ácido 2-[[4-[6-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-1-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico (10 mg, 0,018 mmol, 17,0% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 564,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,81 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59-7,40 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,06 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,88-4,59 (m, 2H), 4,52-4,28 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 51,9, 13,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,75 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,39 (dd, J = 21,4, 12,7 Hz, 2H).

Ácido (S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-7-fluoro-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 171)



Compuesto 171



Paso 1

Una mezcla de N, N-dietiletanamina (1,02 g, 10,08 mmol, 1,41 mL), [(2S)-oxetan-2-il]metanamina (293 mg, 3,36 mmol) y 1-bromo-2,3-difluoro-4-nitrobenceno (800 mg, 3,36 mmol) en MeCN (8 ml) se agitó a 35ºC durante 16 h. LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió gel de sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción y el solvente se eliminó a presión reducida. El polvo seco se purificó a través de una columna de cromatografía. Se obtuvo 3-bromo-2-fluoro-6-nitro-N-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]anilina (650 mg, 2,02 mmol, 60,2% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido amarillo.

LCMS: $[M+H]^+$ = 305, Tiempo de retención (0,01 % TFA) = 2,02 min.

Paso 2

Una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-6-nitro-N-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]anilina (200 mg, 0,655 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (48 mg, 0,066 mmol), N,N-dietiletanamina (166 mg, 1,64 mmol) y etanol (302 mg, 6,56 mmol) en DMSO (2 ml) se intercambió con monóxido de carbono tres veces y se agitó bajo atmósfera de monóxido de carbono a 80°C durante 16 h. LCMS indicó 40% de producto, 60% de SM. La mezcla de reacción se diluyó con agua (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó a través de gel de sílice. Se obtuvo 2-fluoro-4-nitro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de metilo (52 mg, 0,157 mmol, 23,9% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 299, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,07 min.

Paso 3

Una mezcla de 2-fluoro-4-nitro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de etilo (60 mg, 0,191 mmol), hierro (56 mg, 1,01 mmol), cloruro de amonio (16 mg, 0,302 mmol) en etanol (1 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 50ºC durante 2 h. LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió gel de sílice (2 g) a la mezcla de reacción y el solvente se eliminó a presión reducida. El polvo seco se purificó a través de una columna de cromatografía (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 2: 1). Se obtuvo 4-amino-2-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de etilo (50 mg, 0,177 mmol, 95% de pureza) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+$ =

269, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,78 min.

Paso 4

Una solución de 4-amino-2-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de etilo (50 mg, 0,177 mmol), (2-cloroacetil)2-cloroacetato (36 mg, 0,212 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 80ºC durante 48 h. LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio (2 ml) a este sistema y luego se agitó durante 15 min. Se añadió gel de sílice (2 g). El solvente se eliminó a presión reducida y el polvo seco se purificó a través de una columna de cromatografía (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 2: 1). Se obtuvo 2-(clorometil)-4-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (45 mg, 0,110 mmol, 62,2% de rendimiento, 80% de pureza) como goma de mascar marrón. LCMS: $[M+H]^+$ = 327, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,98 min.

Paso 5

Una solución de 2-(clorometil)-4-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (45 mg, 0,110 mmol), 2-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (35 mg, 0,110 mmol), N, N-dietiletanamina (33 mg, 0,330 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 60ºC durante 3 h. LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con salmuera (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se obtuvo 2-[[4-[6-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-4-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (76 mg, 0,087 mmol, 79,3% de rendimiento, 70% de pureza) como un aceite marrón. LCMS: $[M+H]^+$ = 609, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,47 min.

Paso 6

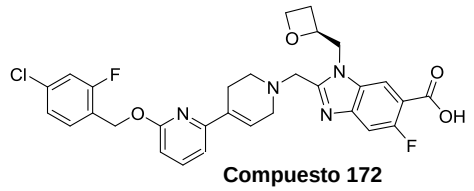
Una solución de 2-[[4-[6-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-4-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (76 mg, 0,087 mmol) se añadió en una solución de hidróxido de litio

hidratado (15 mg, 357 mmol) en baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a 25ºC durante 2 h. LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se acidificó con una solución de ácido acético hasta pH = 5 y se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado ácido (S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-7-fluoro-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (17 mg, 0,029 mmol, 33,2% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

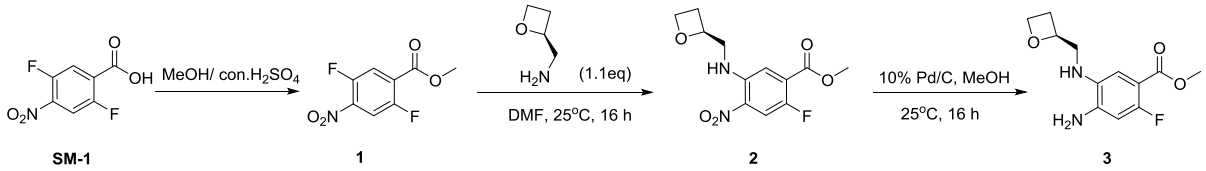
LCMS: $[M+H]^+$ = 581, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,88 min.

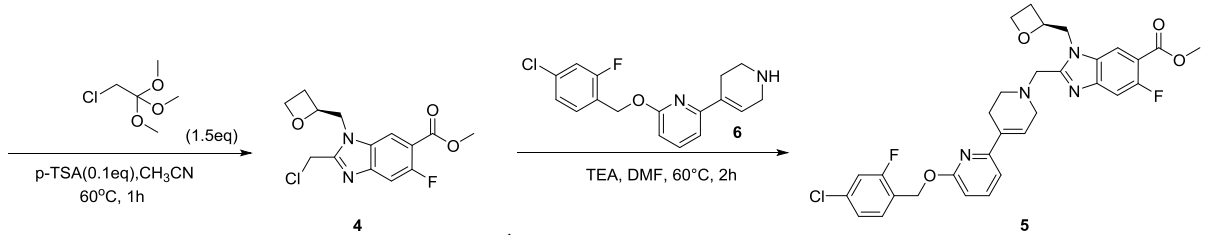
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,68-7,59 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,34-5,19 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 15,3, 7,2 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 15,3, 2,6 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 13,9, 7,7 Hz, 1H), 4,47 (dt, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,93-2,76 (m, 3H), 2,68 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 2,54 (dd, J = 16,0, 11,4, 7,2 Hz, 1H).

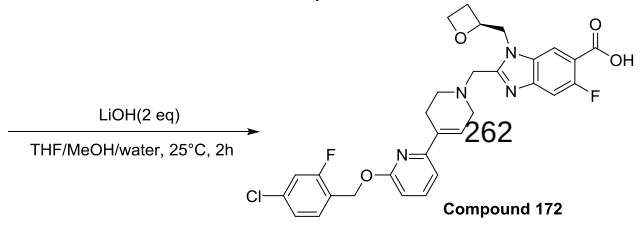
Ácido (S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-5-fluoro-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 172)



Compuesto 172







THF/MeOH/Agua, 25°C, 2 h

Compuesto 172

Paso 1

Una mezcla de ácido 2,5-difluoro-4-nitro-benzoico (1 g, 4,92 mmol), ácido sulfúrico (161 mg, 1,64 mmol, 0,1 mL) en MeOH (10 mL) se agitó a 65°C durante la noche. LCMS monitoreó los resultados, la mezcla resultante se enfrió a RT y se concentró al vacío, luego el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua salada saturada a su vez, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir 2,5-difluoro-4-nitro-benzoato de metilo (910 mg, 4,19 mmol, 85,1% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso 2

Se agitó una mezcla de 2,5-difluoro-4-nitro-benzoato de metilo (481 mg, 2,22 mmol), [(2S)-oxetan-2-il]metanamina (213 mg, 2,44 mmol) en DMF (3 ml) a 25°C durante la noche, LCMS monitoreó los resultados, la mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo, v/v, 4/1) para producir 2-fluoro-4-nitro-5-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de metilo (185 mg, 651 mmol, 29,32% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 285,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,72 min.

Paso 3

Una mezcla de 2-fluoro-4-nitro-5-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de metilo (185 mg, 0,651 mmol) y paladio (69 mg, 0,065 mmol) en hexafluoroisopropanol (10 ml) se lavó abundantemente con una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-amino-2-fluoro-5-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de metilo (159 mg, 0,625 mmol, 96,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]+ = 255,2; Tiempo de

retención (0,01% TFA) =1,61 min.

Paso 4

Una mezcla de 4-amino-2-fluoro-5-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de metilo (159 mg, 0,625 mmol), 2-cloro-1,1,1-trimetoxi-etano (145 mg, 0,938 mmol) y el hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (12 mg, 0,062 mmol) en MeCN (2 ml) se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo, v/v, 1/4) para producir 2-(clorometil)-6-fluoro-3-[[(2S)-oxetano-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (82 mg, 0,262 mmol, 41,9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 313,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,73 min.

Paso 5

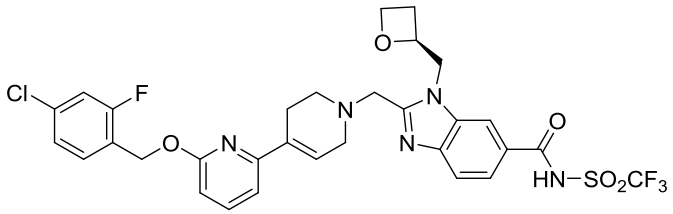
Una mezcla de 2-(clorometil)-6-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (82 mg, 0,262 mmol), 2-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (84 mg, 0,262 mmol), N,N-dietiletanamina (80 mg, 0,787 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron para producir 2-[[4-[6-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-6-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (150 mg, 0,201 mmol, 76,9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 595,3; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,79 min.

Paso 6

Una solución de 2-[[4-[6-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-6-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (82 mg, 0,113 mmol), LiOH (5 mg, 0,226 mmol) en THF (1 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25ºC durante 2 h. LCMS indicó reacción completa. Después de la eliminación del solvente parcial, la mezcla se neutralizó con ácido acético a pH = 5 y el crudo se purificó mediante Prep-HPLC (Columna: Xtimate

C18 21,2 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil: A: agua (NH_4HCO_3 10 mM & 0,025 % $NH_3 \cdot H_2O$), B: ACN; Gradiente: 34% B durante 1 min, luego 49% B en 7 min, detener a los 15 min; Velocidad de flujo (ml/min): 30,00; Longitud de onda del detector (nm): 214 nm & 254 nm) para dar Ácido 2-[[4-[6-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-6-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico (7 mg, 0,013 mmol, 11,9% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 581,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,71 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,90-7,71 (m, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,62 (dd, J = 15,5, 7,4 Hz, 1H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,34 (dt, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 25,8, 15,9 Hz, 3H), 2,68 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,39 (dd, J = 22,8, 14,1 Hz, 2H), 2,1 (br s, 2H).

(S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-N-((trifluorometil)sulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida (Compuesto 173)



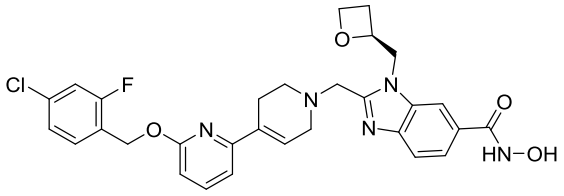
Compuesto 173

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ =693,9; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,84 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,16-8,15 (brs, 1H), 7,84 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,45 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 – 6,68 (m, 2H), 6,09-6,08 (brs, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,07 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 15,2, 7,0 Hz, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 13,8, 7,6 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,25-3,24 (brs, 2H), 2,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,67-2,66 (brs, 1H), 2,49 – 2,46 (m, 2H), 2,40 (d, J = 10,6 Hz, 1H).

(S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-N-hidroxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida (Compuesto 174)



Compuesto 174

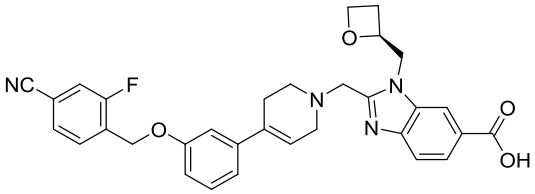
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 578,7; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,60 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,99 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 – 7,53 (m, 5H), 7,30 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H),7,09 (dd, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,13 - 5,04

(m, 1H), 4,86 - 4,67 (m, 1H), 4,66– 4,54 (m, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 2H), 4,07 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,26 – 3,17 (m,2H), 2,79 – 2,65 (m, 3H), 2,46 – 2,32 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 175)



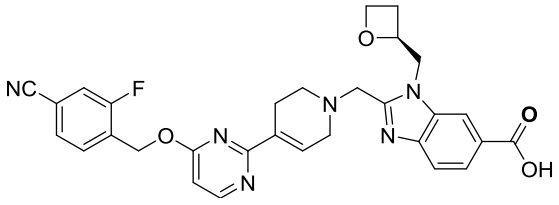
Compuesto 175

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 553,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,51 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 3H),7,68 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,95 – 6,92 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,25 (s,2H), 5,05 (s, 1H), 4,80 (dd, *J* = 14,9, 6,7 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 4,47(d, *J* = 5,8Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,10 – 3,85 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 3H), 2,44– 2,23 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((4-(4-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 176)



Compuesto 176

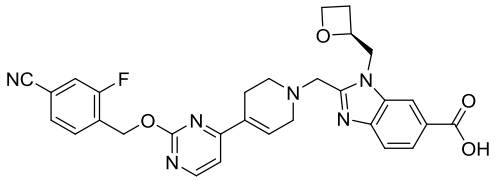
Preparado de manera análoga al Compuesto 33

LCMS: $[M+H]^+$ = 555,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,22 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (s,

1H), 6,86 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H),5,57 (s, 2H), 5,10- 5,04 (brs, 1H), 4,80 (dd, *J* = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,49 –4,43 (m, 1H), 4,39 – 4,34 (m,1H), 4,08 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,29 – 3,22 (m,2H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,69 – 2,62 (m, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,43 – 2,38 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(2-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 177)



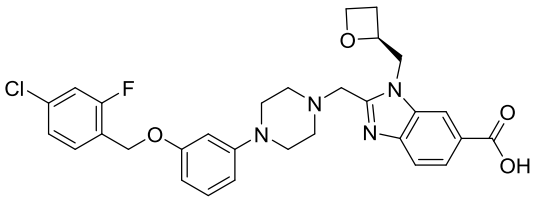
Compuesto 177

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 555,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,35 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8, 24 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,6Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H),4,65-4,61 (m, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,37-4,34 (m,1H), 4,07 (d, J=13,6 Hz,1H),3,92 (d, J=13,2 Hz,1H), 3,27 (d, J=8,4 Hz,2H), 2,74-2,64 (m, 3H), 2,43-2,32 (m,3H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 178)



Compuesto 178

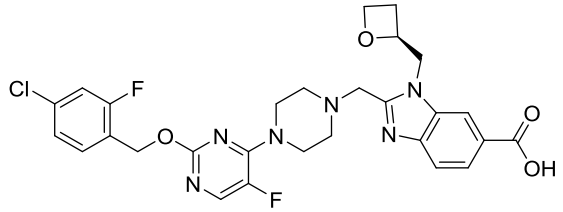
Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 565,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,57 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25-8,24 (brs, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,66 –

7,53 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,48 – 6,38 (m, 1H), 5,09 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 4,78 (dd, J = 15,1, 7,1 Hz, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 4,48 (dd, J = 13,5, 7,8 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,13-3,12 (brs, 4H), 2,74 – 2,66 (m, 1H), 2,59 (td, J = 11,4, 6,2 Hz, 4H), 2,45 – 2,39 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(2-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-fluoropirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 179)



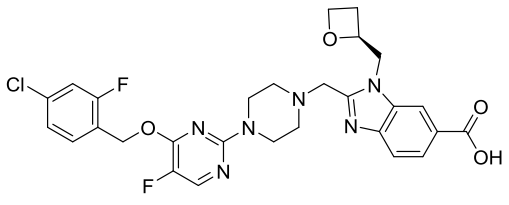
Compuesto 179

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 585,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,47 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8,06 (s, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 2H), 7,76 – 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,19 – 5,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,86 – 4,78 (t, J = 15,2 Hz, 2H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 4,39 – 4,30 (m, 3H), 4,01 (s, 4H), 3,06 – 2,70 (m, 5H), 2,43 – 2,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 180)



Compuesto 180

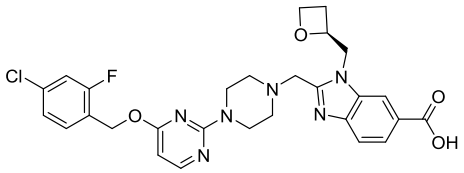
Preparado de manera análoga al Compuesto 33

LCMS: $[M+H]^+$ = 585,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,54

min.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8,24 (s, 1H), 8,09 – 8,06 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 1,2 Hz, 1H), 8,01 – 8,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,86 – 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 – 7,15 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,11 (dd, J1 = 9,6 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,28 – 5,25 (m, 1H), 4,79 – 4,72 (m, 2H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 2,80 – 2,69 (m, 5H), 2,51 – 2,46 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 181)



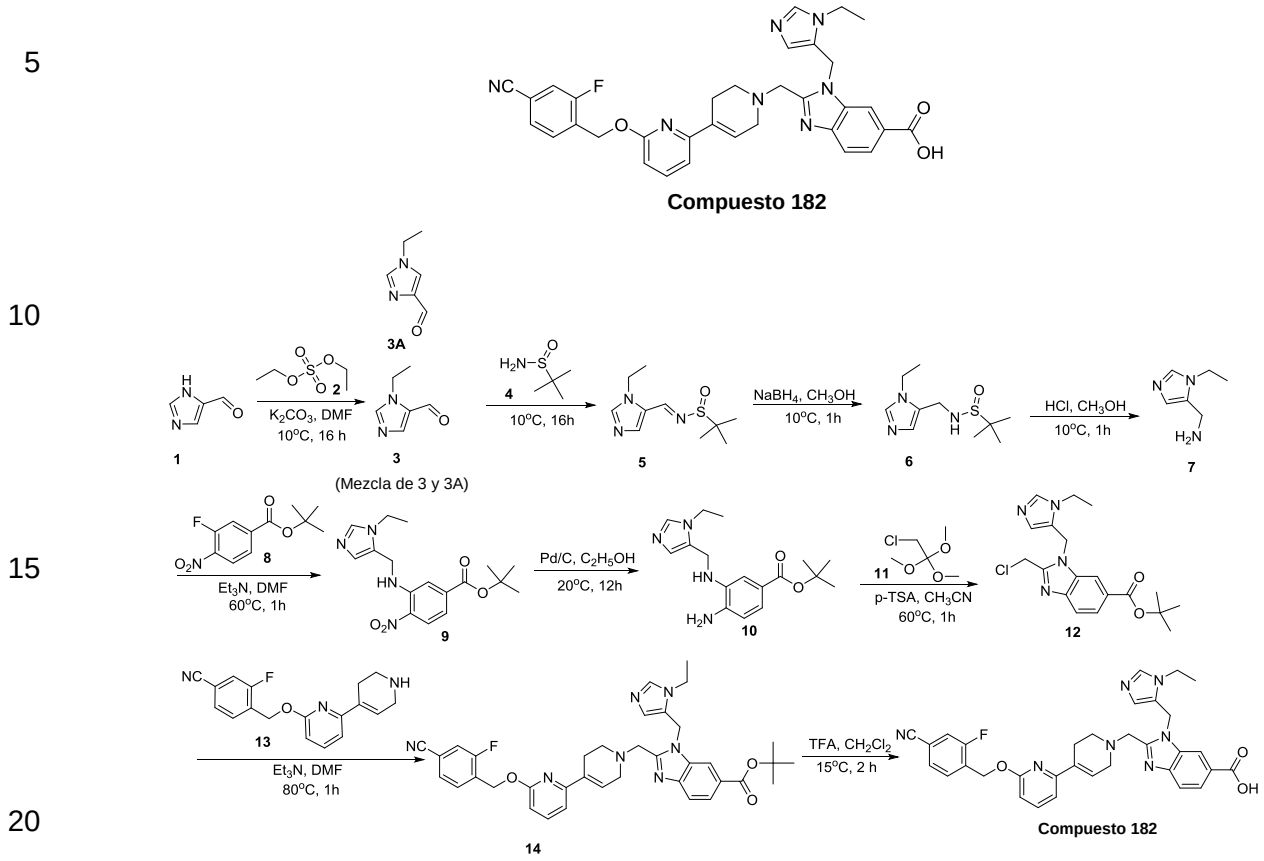
Compuesto 181

Preparado de manera análoga al Compuesto 33

LCMS: $[M+H]^+$ = 567,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,53 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J =1,2,1,2 Hz, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 2 Hz, J = 2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,6 Hz, J =1,6 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,81-4,76(m,1H),4,67-4,62 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,96 (d, J=13,6Hz,1H), 3,80 (d, J=13,2 Hz,1H), 3,71 (s, 4H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 2H).

Ácido 2-((6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-((1-etil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 182)



Paso 1

Una mezcla de sulfato de dietilo (3,21 g, 20,81 mmol, 2,72 ml), 1H-imidazol-5-carbaldehído (2,0 g, 20,81 mmol) y carbonato de potasio (3,45 g, 24,98 mmol, 1,51 ml) en DMF (20 ml) se agitó durante 16 h a 10°C en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron con sílice cromatografía en gel (DCM/MeOH = 20: 1) para dar el producto deseado 3-etilimidazol-4-carbaldehído (1,2 g, 9,67 mmol, 46,4% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 125; Tiempo de retención (NH_4HCO_3) = 0,90 min.

Paso 2

Se agitó una mezcla de tetraisopropoxititanio (703 mg, 2,48 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (300 mg, 2,48 mmol) y 3-etilimidazol-4-carbaldehído (307 mg, 2,48 mmol) en THF (20 ml) durante 16 h a 10°C en un matraz de fondo redondo (RBF) bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado (NE)-N-[(3-etilimidazol-4-il)metilen]-2-metil-propano-2-sulfinamida (100 mg, 0,440 mmol, 17,8% de rendimiento, 100% de pureza) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 228; Tiempo de retención (NH_4HCO_3) = 1,15 min.

Paso 3

Una mezcla de (NE)-N-[(3-etilimidazol-4-il)metilen]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 8,80 mmol), borohidruro de sodio (333 mg, 8,80 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó durante 16 h a 10°C en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, purificado por cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado N-[(3-etilimidazol-4-il)metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,9 g, 3,92 mmol, 44,6% de rendimiento, 100% de pureza) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 230; Tiempo de retención (NH_4HCO_3) = 1,20 min.

Paso 4

Una mezcla de N-[(3-etilimidazol-4-il)metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (101 mg, 0,440 mmol), ácido clorhídrico (16 mg, 0,440 mmol) en metanol (20 ml) se agitó durante 1 h a 10°C bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar el producto deseado (3-etilimidazol-4-il) metanamina (20 mg, 0,160 mmol, 36,3% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 126; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 0,70 min.

Paso 5

Una mezcla de 3-fluoro-4-nitro-benzoato de terc-butilo (100 mg, 0,415 mmol), (3-etilimidazol-4-il) metanamina (52 mg, 0,415 mmol) y N,N-dietiletanamina (126 mg, 1,24 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante 12 h a 25°C en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite con EtOAc, y se combinó los extractos orgánicos se concentraron al vacío, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos/EtOAc = 2: 1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 347,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,61 min.

Paso 6

Una mezcla de 3-[(3-etilimidazol-4-il)metilamino]-4-nitro-benzoato de terc-butilo (500 mg, 1,44 mmol) y Pa/C (154 mg) en etanol (10 ml) se agitó durante 12 h a 25°C bajo N2, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado 4-amino-3-[(3-etilimidazol-4-il)metilamino]benzoato de terc-butilo (430 mg, 1,36 mmol, 94,2% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 347,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,60 min.

Paso 7

Una mezcla de 2-cloro-1,1,1-trimetoxi-etano (5,6 mg, 0,036 mmol), 4-amino-3-[(3-etilimidazol-4-il)metilamino]benzoato de terc-butilo (12 mg, 0,036 mmol), en CH_3CN (10 mL) se agitó durante 1 hora a 60°C en un RBF bajo H2, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y se combinó Los extractos orgánicos se concentraron al vacío, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 2: 1) para dar el producto deseado 2-(clorometil)-3-[(3-etilimidazol-4-il)metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0,021 mmol, 58,5% de rendimiento, 80% de pureza) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 375; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,48 min.

Paso 8

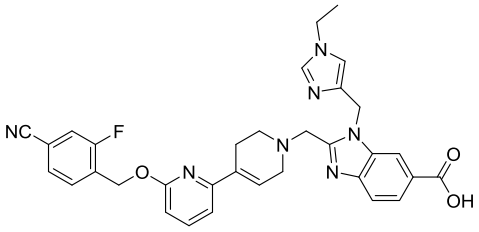
Una mezcla de 2-(clorometil)-3-[(3-etilimidazol-4-il)metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,320 mmol), 3-fluoro-4-[[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-piridil]oximetil]benzonitrilo (99 mg, 0,320 mmol) y N,N-dietiletanamina (32 mg, 0,320 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 2 h a 60°C en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 1:1) para dar el producto deseado 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-3-[(3-etilimidazol-4-il)metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,093 mmol, 28,9% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 648; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,67 min.

Paso 9

Una mezcla de 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-3-[(3-etilimidazol-4-il)metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,077 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (9 mg, 0,077 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante 2 h a 30°C en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó por prep-HPLC para dar el producto deseado ácido 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-3-[(3-etilimidazol-4-ilo)metil]bencimidazol-5-carboxílico (20 mg, 0,033 mmol, 43,1% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 592; Tiempo de retención (0,01% NH_4HCO_3) =1,31 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,68 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 14,8, 7,2 Hz, 2H), 7,51 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 9,3, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 – 6,67 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,78 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,93 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ácido 2-((6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-((1-etil-1H-imidazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 183)



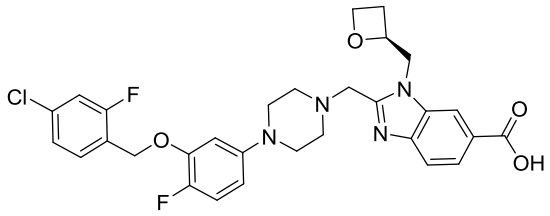
Compuesto 183

Preparado de manera análoga al Compuesto 182

LCMS: $[M+H]^+$ = 592; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,29 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,05 (s, 2H), 7,71 (d, J = 77,3 Hz, 4H), 7,41 (d, J = 38,1 Hz, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,69 (d, J = 16,3 Hz, 2H), 5,69 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,96 (d, J = 61,0 Hz, 4H), 3,33 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,24 (d, J = 23,4 Hz, 3H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 184)



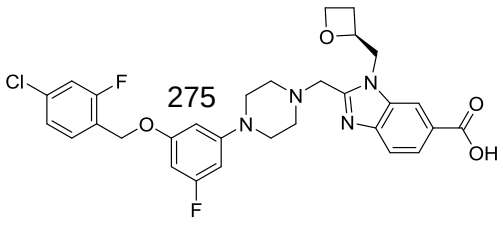
Compuesto 184

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 584,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,58 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (dd, J = 10,0, 1,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 6,88 – 6,82 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,50 – 6,44 (m, 1H), 5,22 – 5,16 (s, 2H), 5,15 – 5,06 (m, 1H), 4,84 – 4,76 (m, 1H), 4,70 – 4,62 (m, 1H), 4,53 – 4,45 (m, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,05 – 3,78 (dd, J = 70,5, 13,5 Hz, 2H), 3,14 – 3,04 (m, 4H), 2,75 – 2,56 (m, 5H), 2,48 – 2,38 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 185)



Compound 185

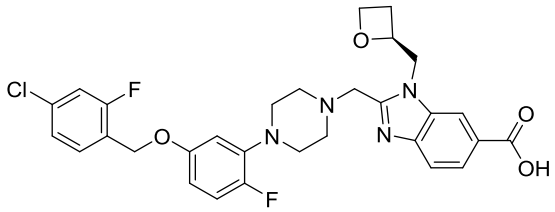
Compuesto 185

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 583,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,37 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,99 – 7,95 (m, 1H), 7,68 – 7,66 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 6,37 – 6,32 (m, 2H), 6,25 – 6,20 (m, 1H), 5,33 – 5,25 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,76 – 4,72 (m, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 13,8 Hz, 2H),3,26 – 3,15 (m, 5H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,73 – 2,26 (m, 4H), 2,57 – 2,48 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(5-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 186)



Compuesto 186

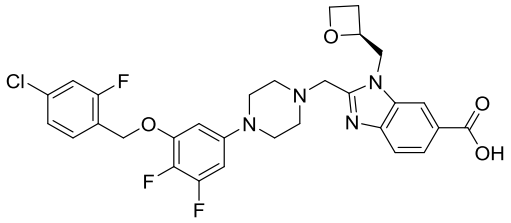
Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 583,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,47 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 1,2Hz, 8,4 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 1,6 Hz, 9,6 Hz, 1 H), 7,33 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 7,02-7,08 (m, 1 H), 6,58-6,62 (m, 2 H),5,08-5,11 (m, 3 H), 4,79 (dd, *J* = 7,2Hz, 15,2 Hz, 1 H), 4,63-4,68 (m, 1 H), 4,47-4,52 (m, 1 H), 4,36-4,41 (m, 1 H), 3,99 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 3,83 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 3,01 (m, 4 H), 2,59-2,720 (m, 5 H), 2,38-2,47 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-4,5-difluorofenil)piperazin-

1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 187)



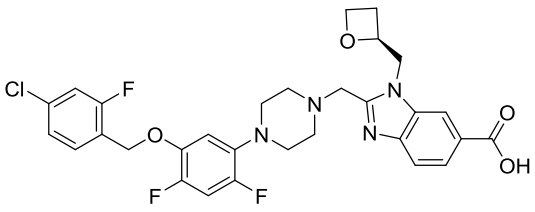
Compuesto 187

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 601,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,59 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 1,2Hz, 8,4 Hz, 1 H), 7,58-7,65 (m, 2 H), 7,50-7,53 (m, 1 H), 7,35-7,38 (m, 1 H),7,66-7,67 (m, 1 H), 6,52-6,57 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 5,07-5,12 (m, 1 H), 4,76-4,82 (m, 1 H),4,65 (dd, *J* = 2,8Hz, 15,2 Hz, 1 H), 4,46-4,52 (m, 1 H), 4,36-4,41 (m, 1 H), 3,80-4,01 (m, 2 H), 3,13-3,16 (m, 4 H), 2,56-2,72 (m, 5 H), 2,40-2,47 (m, 1 H)

Ácido (S)-2-((4-(5-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico) (Compuesto 188)



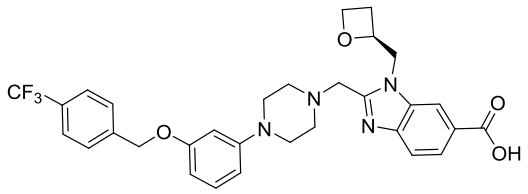
Compuesto 188

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 601,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,59 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,0, 4,7 Hz, 2H), 7,00 – 6,94 (m, 1H), 6,82 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 9,6, 4,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,92 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,75 (dd, J = 15,3, 2,6 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 13,8, 7,9 Hz, 1H), 4,49 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,72 (d, J = 4,6 Hz, 4H), 2,57 – 2,52 (m, 1H)

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((4-(3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 189)



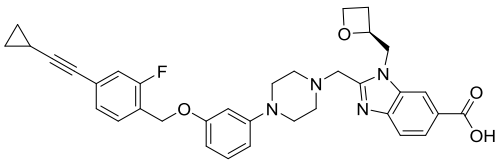
Compuesto 189

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 581,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,59 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 2H), 7,70 – 7,62 (m, 3H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 6,58 – 6,52 (m, 2H), 6,47 – 6,42 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,14 – 5,08 (m, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 4,52 – 4,45 (m, 1H), 4,41 – 4,35 (m, 1H), 4,01 – 3,79 (dd, J = 70,7, 13,5 Hz, 2H), 3,16 – 3,11 (m, 4H), 2,73 – 2,67 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 4H), 2,46 – 2,40 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 190)



Compuesto 190

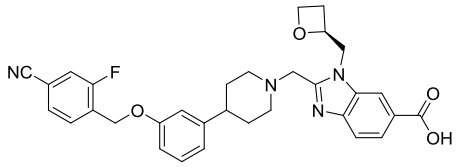
Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 595,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,65 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 6,63-6,56 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 5,28 (dt, J = 7,0, 4,6 Hz, 1H), 5,08 (brs, 2H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 15,3, 2,5 Hz, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,48 (m, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,81 (m, J = 16,1, 12,8,

8,2 Hz, 1H), 2,74-2,66 (m, 4H), 2,59-2,48 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 191)



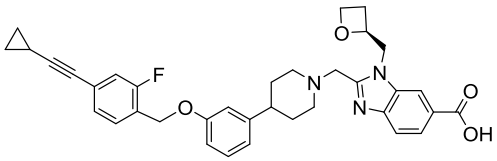
Compuesto 191

Preparado de manera análoga al Compuesto 239

LCMS: $[M+H]^+$ = 577,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,33 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 (s, 1H), 7,93-7,90 (d, J=10,0Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 3H),7,55-7,53 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,01 (m, 1H),4,76-4,36 (m, 4H), 3,94-3,76 (m, 2H), 2,38-2,4 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,74-1,56 (m,4H), 0,86-0,83 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 192)



Compuesto 192

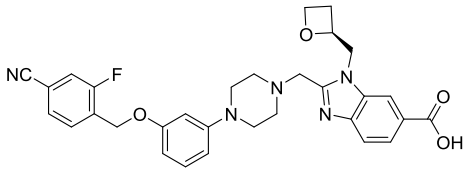
Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 594,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,71 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 3H), 6,89 – 6,82 (m, 3H), 5,10 (s, 3H), 4,81 (dd, J = 15,1, 7,1 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 13,5, 7,7 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 15,3, 9,4 Hz,

1H), 2,45 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,25 – 2,16 (m, 2H), 1,77 – 1,54 (m, 6H), 0,89 (dd, J = 15,1, 9,4, 5,7 Hz, 2H), 0,78 – 0,73 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 193)



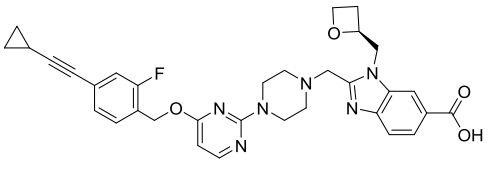
Compuesto 193

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 556,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,44 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8,23 (s, 1H), 8,08 – 8,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 – 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 – 7,45 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 0,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,35 (dd, J1 = 9,6 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1H), 7,18 – 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 – 6,55 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1H), 6,52 – 6,51 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,45 – 6,42 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1H), 5,25 – 5,21 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,77 – 4,60 (m, 3H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 4,11 – 4,04 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,77 – 2,69 (t, J = 14,0 Hz, 5H), 2,48 – 2,43 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(2-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 194)



Compuesto 194

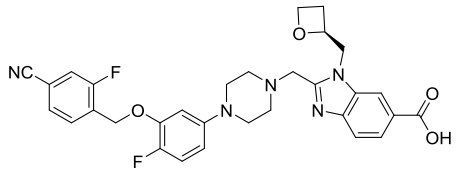
Preparado de manera análoga al Compuesto 33

LCMS: $[M+H]^+$ = 597,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,51 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 8,01 (d, J=6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,6 Hz, J

= 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m,2H), 6,49 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,64(dd, J = 2,4 Hz, J = 15,2 Hz, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,95 (d, J =13,2 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 4H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,55-2,50 (m,2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 1H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,76-0,72 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-4-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 195)



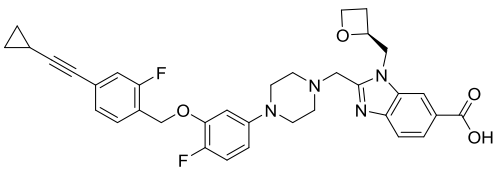
Compuesto 195

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 574,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,47 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,85-7,74 (m, 3H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (dt, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 5,29 (brs, 2H), 5,10 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 15,3, 7,2 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 15,2, 2,6 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 13,7, 7,7 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,09 (brs, 4H), 2,70 (m, J = 11,8, 5,8 Hz, 1H), 2,60 (m, J = 11,4, 5,3 Hz, 4H), 2,41 (m, J = 19,1, 8,2 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)-4-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 196)



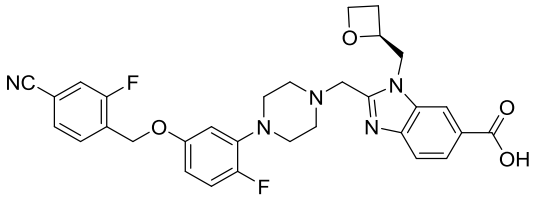
Compuesto 196

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 613,4; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) =1,63 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 11,0, 9,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,3, 2,7 Hz, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 5,29 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,16 (brs, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,73 (dd, J = 15,2, 2,7 Hz, 1H), 4,68-4,64 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 9,3, 6,0 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,71 (brs, 4H), 2,56 (dd, J = 18,2, 9,3 Hz, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 0,91 (m, J = 6,7, 4,0 Hz, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(5-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-2-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 197)



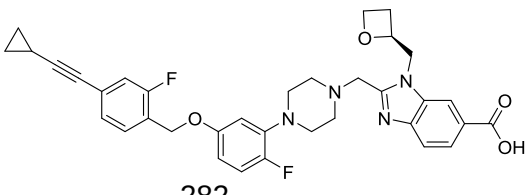
Compuesto 197

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ =574,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,48 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,21-8,20 (brs, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 10,6 Hz, 3H), 6,95 (dd, *J* = 12,3, 8,9 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 7,2, 2,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,85-4,84 (brs, 1H), 4,72 (dd, *J* = 15,2, 2,4 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 13,9, 7,6 Hz, 1H), 4,46 (dt, *J* = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,10-3,09 (brs, 4H), 2,82 – 2,77 (m, 1H), 2,72 (d, *J* = 21,8 Hz, 4H), 2,57 – 2,47 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(5-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)-2-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 198)



Compound 198

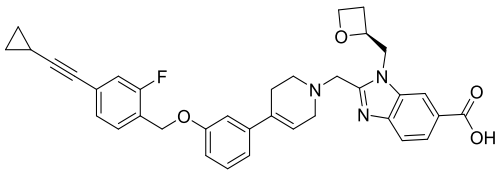
Compuesto 198

Preparado de manera análoga al Compuesto 9

LCMS: $[M+H]^+$ = 613,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,69 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,28-8,27 (brs, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 12,5, 8,6 Hz, 1H), 6,64 – 6,51 (m, 2H), 5,13 – 5,00 (m, 3H), 4,79 (dd, J = 15,2, 7,2 Hz, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,38 (dt, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,00-2,99 (brs, 4H), 2,76 – 2,54 (m, 5H), 2,43 – 2,37 (m, 1H), 1,56 (dd, J = 9,3, 4,1 Hz, 1H), 0,89 (dd, J = 12,8, 8,3, 4,6 Hz, 2H), 0,77 – 0,70 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 199)



Compuesto 199

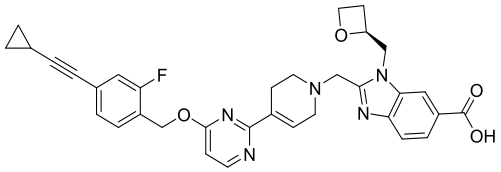
Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 592,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,47 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,17 – 7,15 (m, 1H), 7,11 – 7,08 (m, 1H), 7,06 – 7,03 (m, 2H), 6,90 – 6,87 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,27 – 5,23 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,76 – 4,73 (m, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 13,6 Hz, 2H), 3,32 – 3,25 (m, 3H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,78 – 2,75 (m, 1H), 2,55 – 2,53 (m, 2H), 2,51 – 2,47 (m, 1H), 1,50 – 1,44 (m, 1H), 0,93 – 0,88 (m, 2H), 0,78 – 0,74 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(4-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-2-il)-

3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 200)



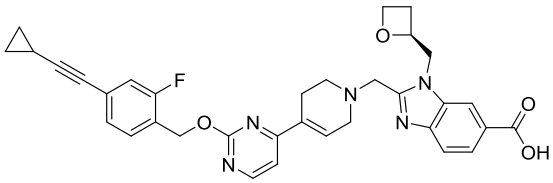
Compuesto 200

Preparado de manera análoga al Compuesto 33

LCMS: $[M+H]^+$ = 594,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,40 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 – 8,40 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 – 7,99 (m, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,73 – 6,70 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,27 – 5,23 (m, 1H), 4,87 – 4,85 (m, 1H), 4,76 – 4,73 (m, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 13,6 Hz, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,84 – 2,81 (m, 1H), 2,75 – 2,69 (m, 2H), 2,54 – 2,50 (m, 1H), 1,49 – 1,44 (m, 1H), 0,93 – 0,88 (m, 2H), 0,77 – 0,75 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(2-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 201)



Compuesto 201

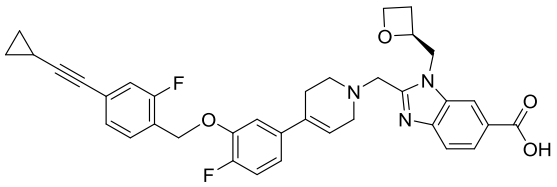
Preparado de manera análoga al Compuesto 18

LCMS: $[M+H]^+$ = 594,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,36 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 – 8,46 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 – 7,98 (m, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,22 – 7,19 (m, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 7,05 – 7,02 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,26 – 5,23 (m, 1H), 4,87 – 4,85 (m, 1H), 4,74 – 4,70 (m, 1H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 13,6 Hz, 2H), 3,40 – 3,35 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,78 – 2,75 (m, 1H), 2,67 – 2,63 (m, 2H), 2,54 – 2,49 (m,

1H), 1,48 – 1,44 (m, 1H), 0,93 – 0,88 (m, 2H), 0,78 – 0,73 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)-4-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 202)



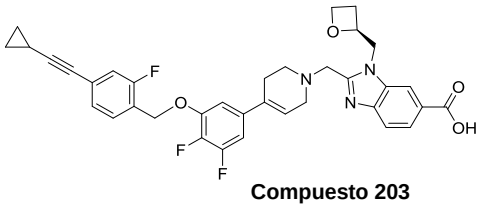
Compuesto 202

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 610,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,69 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 7,90 – 7,70 (m, 1H), 7,68 – 7,55 (m, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 7,33 – 7,21 (m, 3H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 7,08- 7,00 (m, 1H), 6,19 – 6,12 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,12 – 5,05 (m, 1H), 4,81 – 4,74 (m, 1H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 4,06 – 3,88 (dd, J = 58,7, 13,4 Hz, 2H), 3,20 – 3,15 (m, 2H), 2,79 – 2,61 (m, 4H), 2,38 – 2,30 (m, 2H), 1,59 – 1,50 (m, 1H), 0,95 – 0,89 (m, 2H), 0,79 – 0,71 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-(4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobenciloxi)-4,5-difluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 203)



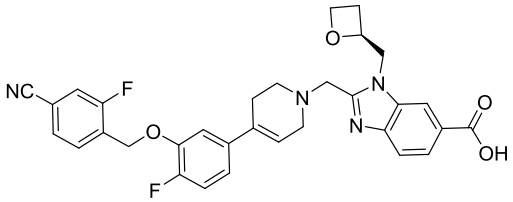
Compuesto 203

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 628,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,57 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26(s, 1 H), 7,80-7,83 (m, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,23-7,29 (m, 2 H), 7,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,07-7,12 (m, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 5,04-5,10 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1 H), 4,63-4,67 (m, 1 H), 4,45-4,50 (m, 1 H), 4,34-4,39 (m, 1 H), 3,90-4,08 (m, 2 H), 3,13-3,20 (m, 2 H), 2,65-2,75 (m, 3 H), 2,37-2,46 (m, 3 H), 1,53-1,58 (m, 1 H), 0,88-0,93 (m, 2 H), 0,74-0,77 (m, 2 H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-4-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 204)



Compuesto 204

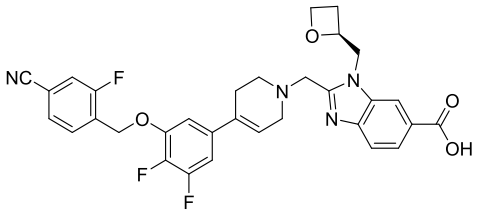
Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 571,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,50 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,95 – 7,93 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 3H), 7,66 – 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 – 7,33 (m, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,05 – 7,04 (m, 1H), 6,19 – 6,16 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,08 – 5,06 (m, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,67 – 4,64 (m, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,37 – 4,35 (m, 1H), 4,08 – 3,89 (dd, J =

59,2, 13,3 Hz, 2H), 3,19 – 3,13 (m, 4H), 2,76 – 2,72 (m, 2H), 2,70 - 2,62 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-4,5-difluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 205)



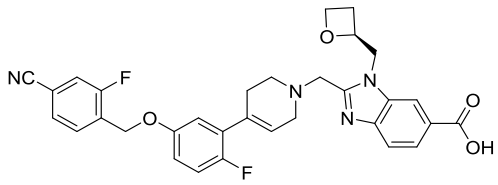
Compuesto 205

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 589,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,44 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (s, 1 H), 7,99 (dd, *J* = 1,2Hz, 8,4 Hz, 1 H), 7,78(t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,63-7,71 (m, 3 H), 7,06-7,08 (m, 1 H), 6,97-7,02 (m, 1 H),6,16 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,24-5,26 (m, 1 H), 4,71-4,75 (m, 1 H), 4,61-4,67 (m, 2 H), 4,46-4,48 (m, 1 H), 4,03-4,18 (m, 2 H), 3,15-3,26(m, 2 H), 2,76-2,87 (m, 3 H), 2,49-2,54 (m, 3 H).

Ácido (S)-2-((4-(5-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 206)

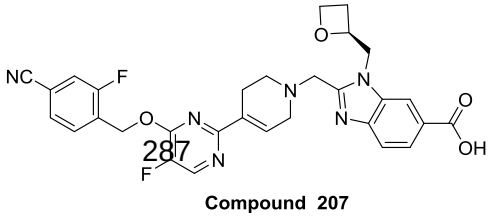


Compuesto 206

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 571,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,41 min.

Ácido (S)-2-((4-(4-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-5-fluoropirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 207)



Compound 207

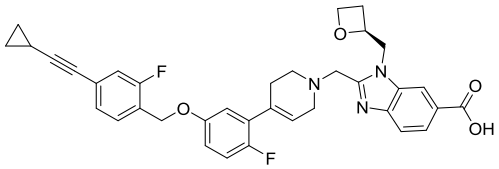
Compuesto 207

Preparado de manera análoga al Compuesto 33

LCMS: $[M+H]^+$ = 573,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,24 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,24 (brs, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H), 7,73-7,82(m, 3H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (brs, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,04-5,06 (m, 1H), 4,75-4,81 (m, 1H),4,61-4,65 (m, 1H), 4,34-4,47 (m, 2H), 4,07 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,25-3,28(m, 2H), 2,62-2,72 (m, 3H), 2,50-2,52 (m, 2H), 2,39-2,41 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(5-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 208)



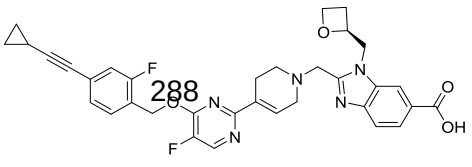
Compuesto 208

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 569,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,59 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,00 – 7,97 (m, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,64 – 7,62 (m, 1H), 7,31 – 7,29 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,55 – 6,52 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,28 – 5,22 (m, 1H), 4,88 – 4,86 (m, 1H), 4,74 – 4,70 (m, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 13,6 Hz, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,77 – 2,73 (m, 1H), 2,56 – 2,48 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((4-(4-((4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobencil)oxi)-5-fluoropirimidin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 209)



Compound 209

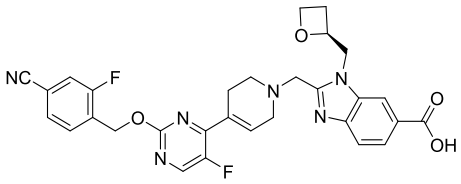
Compuesto 209

Preparado de manera análoga al Compuesto 33

LCMS: $[M+H]^+$ = 612,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,65 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H),7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 18,2, 9,5 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H),5,56 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H),4,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,30 – 3,14 (m,3H), 2,70 (d, *J* = 23,6 Hz, 3H), 2,56 (s, 2H), 1,55 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 0,92 – 0,87 (m, 2H),0,74 (dd, *J* = 4,9, 2,6 Hz, 2H).

<u>Ácido (S)-2-((4-(2-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-5-fluoropirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 210)</u>



Compuesto 210

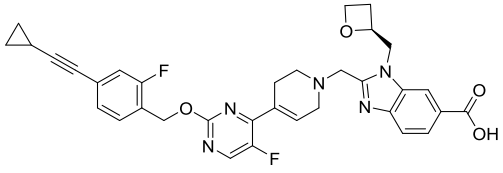
Preparado de manera análoga al Compuesto 18

LCMS: $[M+H]^+$ = 573,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,39 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8,30 – 8,29 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 – 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 – 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,35 (dd, J1 = 9,2 Hz, J2 = 0,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,22 – 5,21 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,78 – 4,60 (m, 3H), 4,42 – 4,36 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,86 – 2,83 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,75 – 2,67 (m, 3H), 2,46 – 2,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

<u>Ácido (S)-2-((4-(2-(4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobenciloxi)-5-fluoropirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-</u>

benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 211)



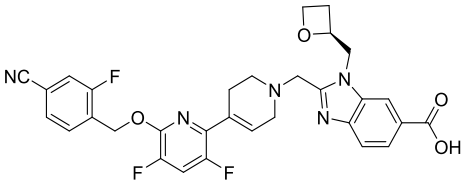
Compuesto 211

Preparado de manera análoga al Compuesto 18

LCMS: $[M+H]^+$ = 612,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,40 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8,29 – 8,28 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 – 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 – 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 – 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,10 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 1,2 Hz, 1H), 7,06 – 7,04 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,21 – 5,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,75 – 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,67 – 4,61 (m, 2H), 4,40 – 4,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,85 – 2,83 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,44 – 1,40 (m, 1H), 0,89 – 0,85 (m, 2H), 0,81 – 0,77 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-3,5-difluoro-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 212)

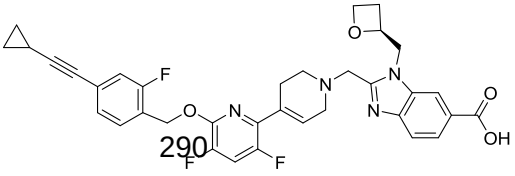


Compuesto 212

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 590,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,45 min.

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-(ciclopropiletinil)-2-fluorobenciloxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (Compuesto 213)



Compound 213

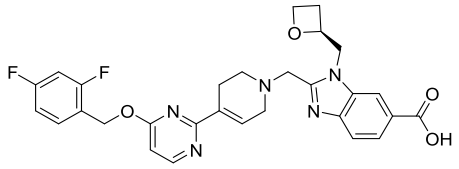
Compuesto 213

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 629,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,65 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 22,5, 9,3 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,24 (dd, J = 12,1, 6,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,77 – 4,68 (m, 1H), 4,62 (dd, J = 14,0, 7,6 Hz, 1H), 4,46 (dt, J = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,75 (dd, J = 15,9, 9,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 1,46 (dd, J = 13,1, 8,4, 5,0 Hz, 1H), 0,89 (dt, J = 6,4, 4,0 Hz, 2H), 0,78 – 0,69 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(4-((2,4-difluorobencil)oxi)pirimidin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 214)



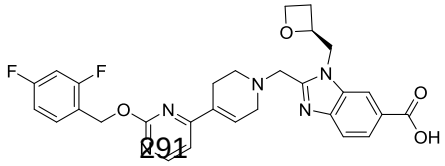
Compuesto 214

Preparado de manera análoga al Compuesto 33

LCMS: $[M+H]^+$ = 548,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,44 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,21 – 7,09 (m, 2H), 6,81 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,06 (dt, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 4,71 – 4,63 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,33 – 3,20 (m, 3H), 2,80 – 2,57 (m, 5H), 2,40 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(2-((2,4-difluorobencil)oxi)pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 215)



Compound 215

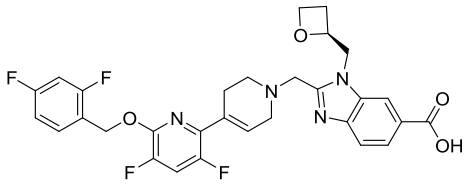
Compuesto 215

Preparado de manera análoga al Compuesto 18

LCMS: $[M+H]^+$ = 548,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,40 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 15,1, 8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 5,29 – 5,22 (m, 1H), 4,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,73 (dd, J = 15,3, 2,5 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 13,9, 7,9 Hz, 1H), 4,47 (dt, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,81 – 2,74 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,51 (dd, J = 13,8, 6,6 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(2,4-difluorobenciloxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 216)



Compuesto 216

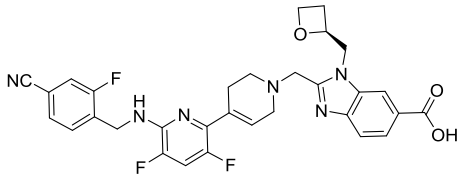
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 583,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,45 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,94 (t, *J* =10,0 Hz, 1 H), 7,81(dd, *J* = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 7,58-7,64 (m, 2 H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 7,10-7,14 (m, 1 H), 6,51 (brs, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 5,04-5,10 (m, 1 H), 4,77-4,83 (m, 1 H), 4,65 (dd, *J* = 2,8 Hz, 15,2 Hz, 1 H), 4,44-4,50 (m, 1 H), 4,34-4,39 (m, 1 H), 3,90-4,09 (m, 2 H), 3,18-3,30 (m, 2 H), 2,63-2,78 (m, 3 H), 2,58 (brs, 2 H), 2,38-2,45 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((6-((4-ciano-2-fluorobencil)amino)-3,5-difluoro-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

(Compuesto 217)



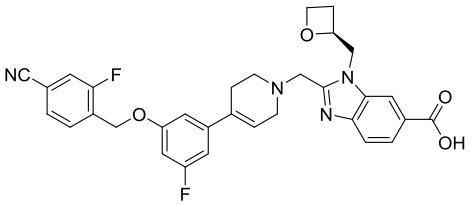
Compuesto 217

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 589,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,46 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 3H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,10 – 5,01 (m, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 3H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 4,06 – 3,84 (dd, J = 64,4, 13,5 Hz, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 2H), 2,71 – 2,59 (m, 4H), 2,35 – 2,31 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-5-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 218)



Compuesto 218

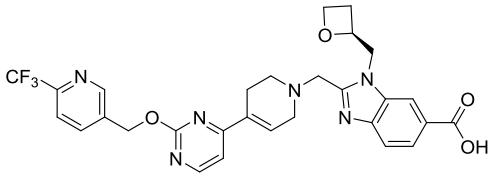
Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 567,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,63 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 3H), 7,65(d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 23,4, 12,3 Hz, 3H), 6,28 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,06 (d, J = 4,7 Hz,1H), 4,79 (dd, J = 15,2, 7,4 Hz, 1H), 4,71 – 4,58 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,25 – 3,08 (m, 2H),2,82 – 2,58 (m, 3H), 2,40 (dd, J = 29,1, 20,5 Hz, 4H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((4-(2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi) pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-

carboxílico (Compuesto 219)



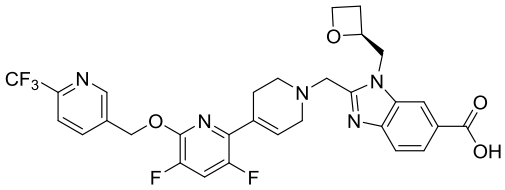
Compuesto 219

Preparado de manera análoga al Compuesto 18

LCMS: $[M+H]^+$ = 567,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,63 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,87 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,7Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d,J = 5,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H),4,63 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 13,8, 7,7 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,08 (d, J= 13,7 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,29 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,66 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,45 – 2,31 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((3,5-difluoro-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 220)



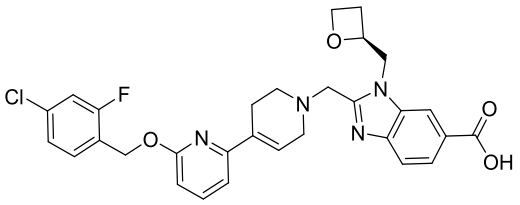
Compuesto 220

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 616,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,42 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,14-8,16 (m, 1 H), 7,93-8,00(m, 2 H), 7,80-7,83 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,50 (brs, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 5,04-5,10 (m, 1 H),4,76-4,82 (m, 1 H), 4,64 (dd, J = 2,4 Hz, 15,2 Hz, 1 H), 4,44-4,48 (m, 1 H), 4,33-4,39 (m, 1 H),3,90-4,08 (m, 2 H), 3,22-3,24 (m, 2 H), 2,64-2,75 (m, 3 H), 2,54 (brs, 2 H), 2,36-2,44 (m, 1 H).

Ácido (S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 221)



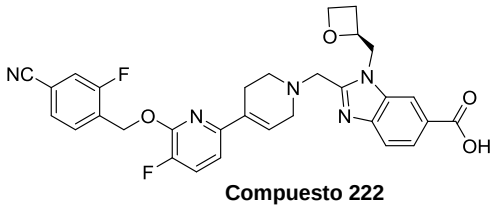
Compuesto 221

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 564,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,60 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,50 – 7,46 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 6,78 – 6,71 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,11 – 5,03 (m, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 1H), 4,11 – 3,88 (dd, J = 62,7, 13,5 Hz, 2H), 3,27 – 3,18 (m, 3H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-5-fluoro-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 222)



Compuesto 222

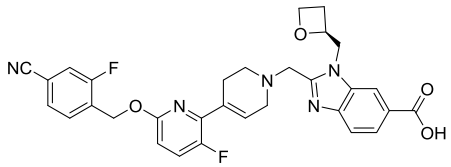
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 572,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,30 min.

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,33 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 14,8, 7,9Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 15,5, 4,7 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 10,0, 8,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1H),6,63 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,25 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 15,3, 2,6 Hz,1H), 4,63 (dd, *J* = 13,9, 7,8 Hz, 1H),

4,47 (dt, *J* = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,05 (d, *J*= 13,7 Hz, 1H), 3,27 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,79 (dd, *J* = 22,2, 12,7, 6,8 Hz, 3H), 2,67 – 2,48 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-3-fluoro-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 223)



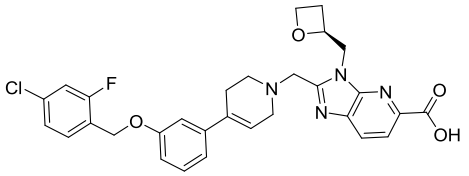
Compuesto 223

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 572,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,31 min.

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,34 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,58-7,48 (m,3H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,26 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 27,6, 14,6 Hz,1H), 4,54 (dd, J = 15,1, 12,6, 5,5 Hz, 2H), 4,11 (dd, J = 49,6, 13,7 Hz, 2H), 2,90 – 2,71 (m, 3H), 2,70– 2,45 (m, 3H), 1,52 (d, J = 17,0 Hz, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico (Compuesto 224)



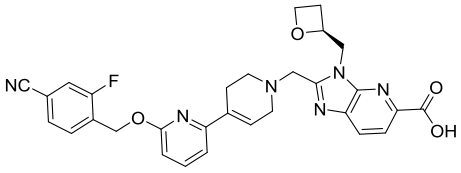
Compuesto 224

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

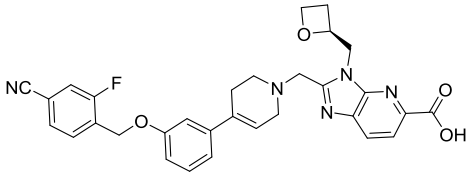
LCMS: $[M+H]^+$ = 563,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,59 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,2 Hz, 1H),7,49 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz,2H), 6,98 – 6,83 (m, 1H), 6,19-6,18 (brs, 1H), 5,20 – 5,09 (m, 3H), 4,83 (dd, J = 14,6, 6,5 Hz, 1H), 4,70(dd, J = 14,6, 4,1 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 4,36 (dt, J = 8,9, 6,1 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 13,6Hz, 1H), 4,02 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,22-3,21 (brs, 2H), 2,76 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,67 (dt, J = 22,7, 8,2 Hz,1H), 2,49 – 2,45 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico (Compuesto 225)



Compuesto 225



Compuesto 225

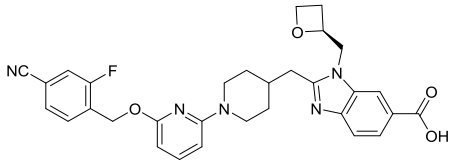
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 555, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,59 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90(d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,6, 6,1 Hz, 3H), 7,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,25 – 5,00 (m, 1H), 4,82 (dd, J = 14,7, 6,5Hz, 1H),

4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 13,8, 7,6 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 12,0, 6,1Hz, 1H), 4,11 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,74 (d, J =5,4 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ácido (S)-2-((1-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 226)



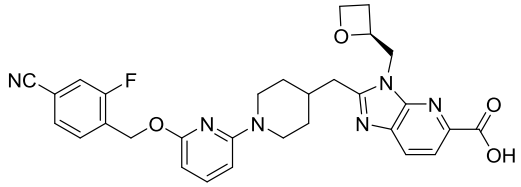
Compuesto 226

Preparado de manera análoga al Compuesto 228,

LCMS: $[M+H]^+$ = 556,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,53 min.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (brs, 1H), 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,60 (t, J = 7,4Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H),5,22 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,20 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,88 (m, 4H), 2,48 (m,4H), 1,86 (m, 3H).

Ácido (S)-2-((1-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico (Compuesto 227)



Compuesto 227

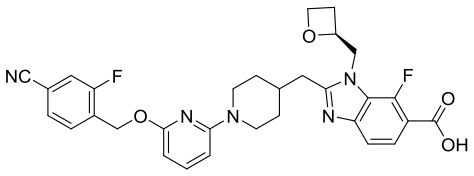
Preparado de manera análoga al Compuesto 228,

LCMS: $[M+H]^+$ = 557,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,51 min.

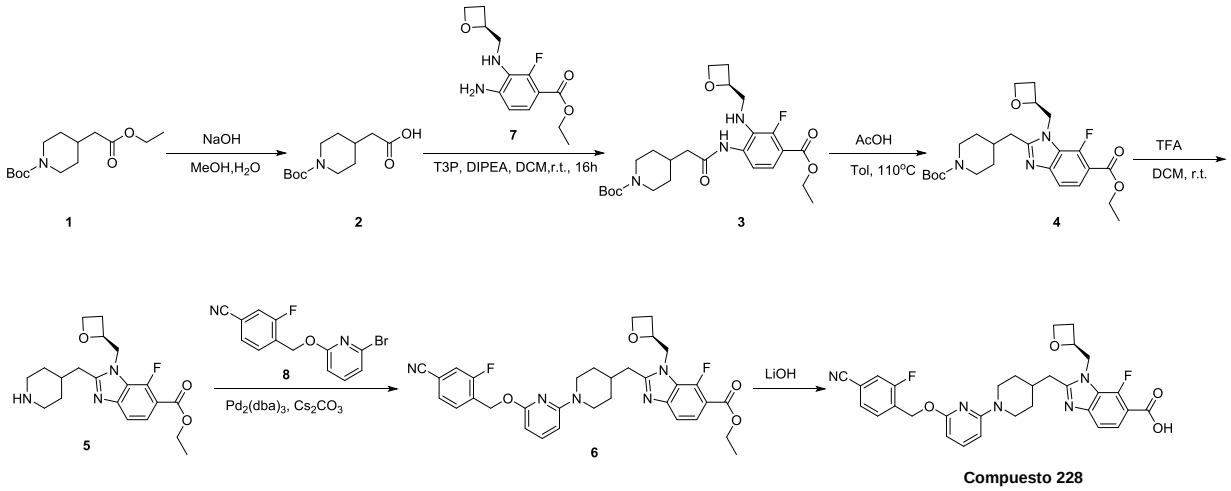
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 15,1, 6,8 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 21,8, 14,5, 5,1 Hz, 2H), 4,41 (dt, *J* = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,24

(d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,13 – 3,00 (m, 2H), 2,78 (dd, *J* = 23,9, 10,6 Hz, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,33-2,32 (brs, 1H), 1,77 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H).

Ácido (S)-2-((1-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-7-fluoro-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 228)



Compuesto 228



Paso 1

A una suspensión de 4- (2-etoxi-2-oxo-etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,84 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió hidróxido de sodio (147 mg, 3,69 mmol) y agua (1 ml) a RT. La mezcla se agitó durante 1 h. Una vez completada la reacción según se juzgó por LCMS, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2- (1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil) acético (440 mg, bruto) como un aceite incoloro. LCMS: $[M-56+H]^+$ = 188,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,68 min.

Paso 2

A una suspensión de ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)acético (272 mg, 1,12 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 4-amino-2-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-

il]metilamino] benzoato de etilo (200 mg, 0,745 mmol), 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (18,98 g, 59,64 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (289 mg, 2,24 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró para dar el material crudo. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO2, hexano/acetato de etilo 2:1) para producir 4-[2-[4-etoxicarbonil-3-fluoro-2-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]anilino]-2-oxo-etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,176 mmol, 23,6% de rendimiento, 57,8% de pureza) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 494,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,95 min.

Paso 3

A una suspensión de 4-[2-[4-etoxicarbonil-3-fluoro-2-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]anilino]-2-oxo-etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,304 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió ácido acético (2 mg, 40 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. Una vez completada la reacción según se juzgó por LCMS, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-4-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,207 mmol, 68,2% de rendimiento, 98,5% de pureza) como un aceite amarillo.
LCMS: $[M+H]^+$ = 476,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,91 min.

Paso 4

A una suspensión de 2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-4-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,210 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (23 mg, 210 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción según se juzgó por LCMS, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 4-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]-2-(4-piperidilmetil)bencimidazol-5-carboxilato de etilo (55 mg, 0,123 mmol, 58,5% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 376,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,44 min.

Paso 5

A una suspensión de 4-[(6-bromo-2-piridil)oximetil]-3-fluoro-benzonitrilo (54 mg, 176 mmol) y 4-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-ilo]metil]-2-(4-piperidilmetil)bencimidazol-5-carboxilato de etilo (55 mg, 146 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona; paladio (27 mg, 0,029 mmol), bencil-[1-[2-[bencil(fenil)fosfanil]-1-naftil]-2-naftil]-fenilfosfano (19 mg, 0,029 mmol) y cesio carbonato (143 mg, 0,439 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 3 h bajo N2, Una vez completada la reacción según se juzgó por LCMS, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir 2-[[1-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (40 mg, 0,041 mmol, 28,3% de rendimiento, 62,3% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 602,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 2,13 min.

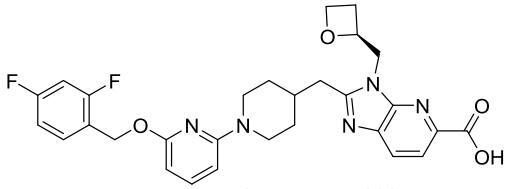
Paso 6

A una suspensión de 2-[[1-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-3-[[(2S)-oxetan-2-il] metil]bencimidazol-5-carboxilato de etilo (40 mg, 0,066 mmol) en THF (1 ml) se añadió hidróxido de sodio (13 mg, 0,332 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción según se juzgó por LCMS, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante prep-HPLC para producir ácido (S)-2-((1-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-7-fluoro-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (7 mg, 0,012 mmol, 18,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 574,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,53 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,74 – 7,57 (m, 3H), 7,51 – 7,32 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,00 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 15,5, 7,4 Hz, 1H), 4,58 – 4,42 (m, 2H), 4,34 (dt, *J* = 8,9, 6,0 Hz, 1H),

4,18 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,96 – 2,85 (m, 2H), 2,82 –2,68 (m, 3H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,76 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,20 (dd, *J* = 22,7, 10,3 Hz, 2H).

Ácido (S)-2-((1-(6-((2,4-difluorobencil)oxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico (Compuesto 229)



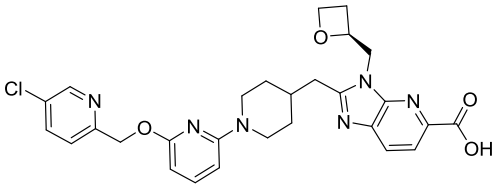
Compuesto 229

Preparado de manera análoga al Compuesto 228,

LCMS: $[M+H]^+$ = 550,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,66 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 15,2, 8,7 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 – 6,87 (m, 2H), 6,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,27 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 15,3, 6,7 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 2,83 (dd, *J* = 27,1, 15,2 Hz, 3H), 2,53-2,52 (brs, 1H), 2,37-2,36 (brs, 1H), 1,83 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,40 (dd, *J* = 21,2, 11,7 Hz, 2H).

Ácido (S)-2-((1-(6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico (Compuesto 230)



Compuesto 230

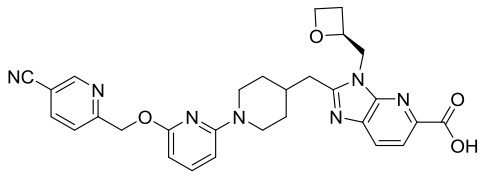
Preparado de manera análoga al Compuesto 228,

LCMS: $[M+H]^+$ = 549,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,45 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,88 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,41(dd, J = 15,9, 8,1 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,11 – 5,05 (m, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 4,53 – 4,22 (m, 2H), 4,33 – 4,28 (m, 1H), 4,14 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,99 – 2,91 (m, 2H), 2,77 – 2,65 (m, 3H), 2,45 – 2,40 (m, 1H), 2,33 – 2,26 (m,

1H), 1,73 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,21 – 1,12 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((1-(6-((5-cyanopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico (Compuesto 231)



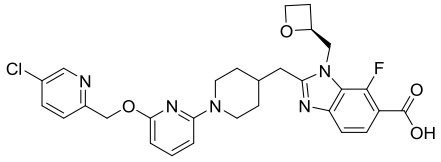
Compuesto 231

Preparado de manera análoga al Compuesto 228,

LCMS: $[M+H]^+$ = 540,3; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,70 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 – 8,90 (m, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 3H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 6,36 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,32 – 5,30 (m, 1H), 4,86 – 4,82 (m, 1H), 4,75 – 4,65 (m, 2H), 4,51 – 4,47 (m, 1H), 4,23 – 4,20 (m, 2H), 3,12 – 3,10 (m, 2H), 2,88 – 2,77 (m, 3H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,38 – 2,36 (m, 1H), 1,81 – 1,78 (m, 2H), 1,31 – 1,29 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((1-(6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-7-fluoro-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 232)



Compuesto 232

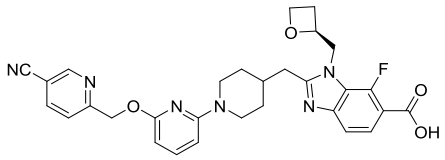
Preparado de manera análoga al Compuesto 228,

LCMS: $[M+H]^+$ = 566,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,53 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 15,2, 8,2 Hz, 3H), 6,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,99 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 15,5, 7,4 Hz, 1H), 4,58 – 4,40 (m, 2H), 4,33 (dt, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 13,4 Hz, 2H),

2,96 – 2,78 (m, 2H), 2,80 – 2,62 (m, 3H), 2,39 (dd, *J* = 17,7, 9,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,71 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,29 – 1,05 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((1-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-7-fluoro-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 233)



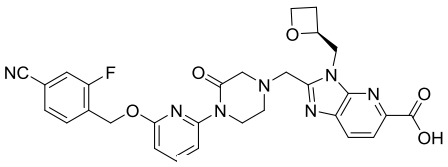
Compuesto 233

Preparado de manera análoga al Compuesto 228,

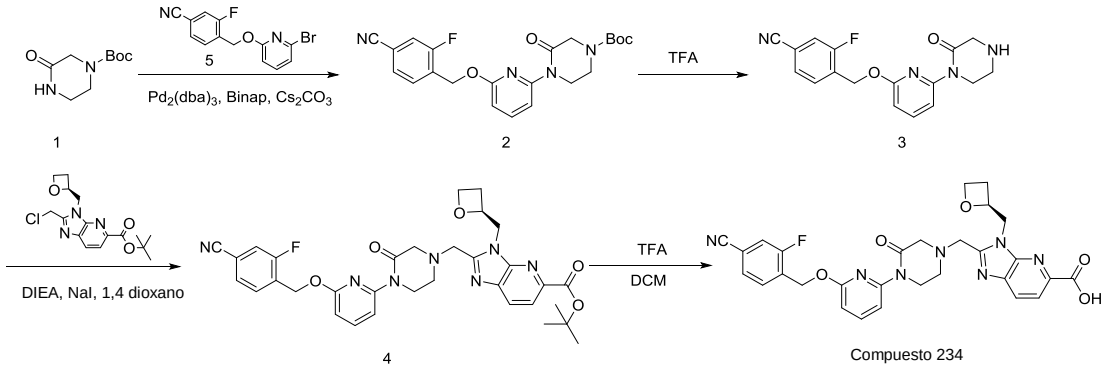
LCMS: $[M+H]^+$ = 557,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,39 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,69 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,33 (m, 2H), 6,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,99 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 14,3, 10,0 Hz, 2H), 4,33 (dt, *J* = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,94 – 2,77 (m, 2H), 2,70 (t, *J* = 11,0 Hz, 3H), 2,40 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,69 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,11 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico (Compuesto 234)



Compuesto 234



Paso 1

Una mezcla de 3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,50 mmol), 4-[(6-bromo-2-piridil)oximetil]-3-fluoro-benzonitrilo (767 mg, 2,50 mmol), (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona paladio (229 mg, 0,249 mmol), bencil-[1-[2-[bencil(fenil)fosfanil]-1-naftil]-2-naftil]-fenilfosfano (325 mg, 0,499 mmol), carbonato de cesio (2,44 g, 7,49 mmol) en tolueno (30 ml) se agitó durante 1 hora a 100°C bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 4:1) para dar el producto deseado 4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3-oxo-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, bruto) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 427,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,95 min.

Paso 2

Una mezcla de 4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,938 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (7,40 g, 64,90 mmol, 5 mL) y se agitó durante 0,5 h a RT en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el producto deseado 3-fluoro-4-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)-2-piridil]oximetil]benzonitrilo (300 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 327,1; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,31 min.

Paso 3

Una mezcla de 3-fluoro-4-[[6-(2-oxopiperazin-1-il)-2-piridil]oximetil]benzonitrilo (300 mg, 0,919 mmol), 2-(clorometil)-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (311 mg, 0,919 mmol), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (475 mg, 3,68 mmol), yodosodio (14 mg, 0,092 mmol) en dioxano (20 mL) se agitó durante 2 h a 80°C en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se concentró al vacío, purificado por Prep-HPLC para dar el producto deseado 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3-oxo-piperazin-1-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,334 mmol, 36,4% de rendimiento)

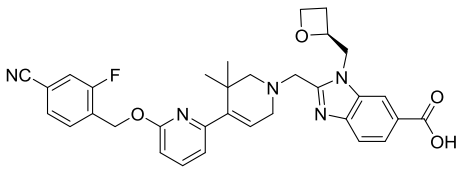
como un sólido amarillo pálido . LCMS: [M+H]+ = 628,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,85 min.

Paso 4

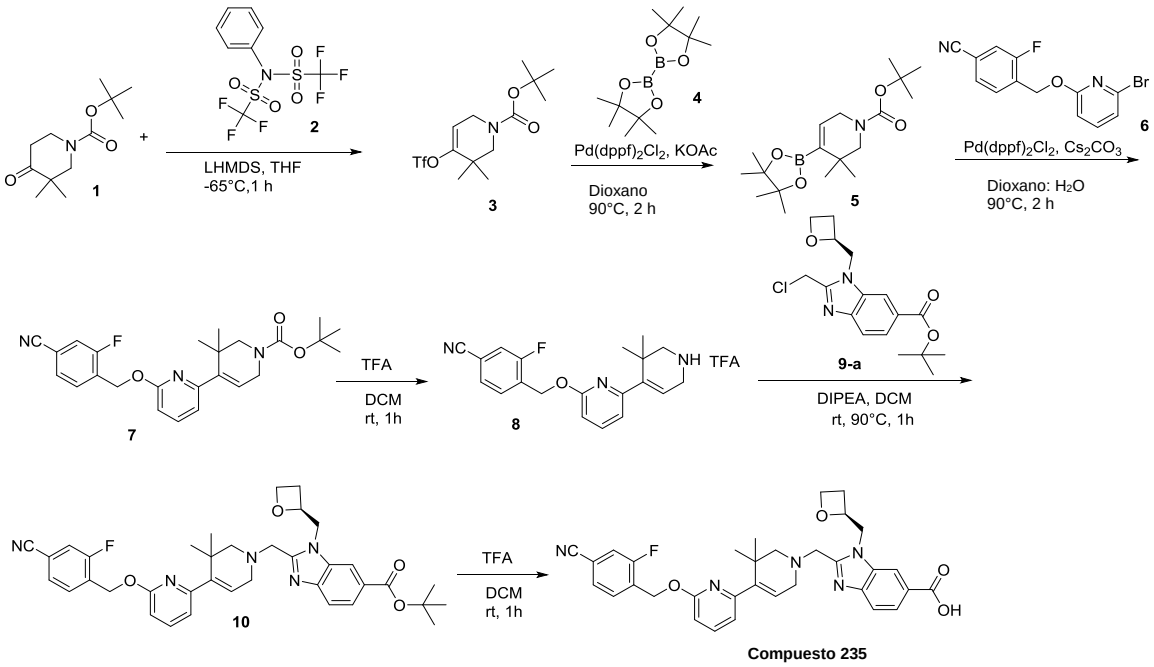
Una mezcla de 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3-oxo-piperazin-1-il]metil]-de[[(2S)-oxetan-2-il]metil]imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (114 mg, 0,182 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (7,40 g, 65 mmol, 5 ml) se agitó durante 0,5 h a RT en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó como se indica por LCMS, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó por Prep-HPLC para dar el deseado producto ácido 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3-oxo-piperazin-1-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (33 mg, 0,057 mmol, 31,3% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ = 572,0; Tiempo de retención (10 mM NH4HCO3) = 1,36 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 8,12 – 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 – 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 – 7,88 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 3H), 7,59 – 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 – 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,16 – 5,13 (m, 1H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 4,69 – 4,65 (m, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 2H), 3,85 – 3,82 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 2H), 2,95 – 2,92 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,47 – 2,44 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-3',3'-dimetil-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 235)



Compuesto 235



Paso 1

Se añadió gota a gota una mezcla de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M, 14,25 ml) a una solución de 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 13,20 mmol) en THF (30 mL), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -60°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a -65°C durante 1,5 h, y luego una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N- (trifluorometilsulfonil) metanosulfonamida (5,09 g, 14,25 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se mostró de color marrón oscuro. La solución se dejó calentar a 0°C y RT. y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NH_4Cl acuosa, se extrajo con EA (3 x 60 mL), se lavó con salmuera (1 x 50 mL), se secó y se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en alúmina neutra, eluyendo con hexanos: acetato de etilo (5: 1) para dar el producto deseado 3,3-dimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,55 g, 7,10 mmol, 53,8% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS: [M+H]+ = 304,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,26 min.

Paso 2

Una mezcla de 3, 3-dimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2, 6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,39 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (530 mg, 2,09 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (101 mg, 0,139 mmol) y KOAc (273 mg, 2,78 mmol) en dioxano (9 ml) se agitó durante 2 h a 90°C en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3

Una mezcla de 3,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,208 mmol), 4-[(6-bromo-2-piridil)oximetil]-3-fluoro-benzonitrilo (70 mg, 0,228 mmol), Cs_2CO_3 (6 mg, 0,090 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (15 mg, 0,021 mmol) en dioxano (6 mL) se agitó durante 2 h a 90°C bajo argón, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron in vacuo, purificado por cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 10: 1) para dar el producto deseado 4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,3-dimetil-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,046 mmol, 22% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: $[M+H]^+$ = 438,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,37 min.

Paso 4

Una mezcla de 4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,3-dimetil-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,046 mmol) en DCM (4 ml) se añadió gota a gota TFA (1,48 g, 12,98 mmol, 1 ml) a RT, y se agitó durante 1 hora a RT en un RBF, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la reacción la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos:EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado 4-[[6-(3,3-dimetil-2,6-dihidro-1H-piridin-4-il)-2-piridil]oximetil]-3-fluoro-benzonitrilo (16 mg, 0,036 mmol, 77,7% de rendimiento, TF) como un aceite amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 338,3; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,40 min.

Paso 5

Una mezcla de 4-[[6-(3,3-dimetil-2,6-dihidro-1H-piridin-4-il)-2-piridil]oximetil]-3-fluoro-benzonitrilo (16 mg, 0,035 mmol, TF), 2-(clorometil)-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,035 mmol) y DIPEA (23 mg, 0,177 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó durante 1 h a 90°C, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron con cromatografía en gel de sílice (Hexanos:EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,3-dimetil-2,6-dihidropiridin-1-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato terc-butilo (7 mg, 0,011 mmol, 29,9% de rendimiento, 96,6% de pureza) como un sólido amarillo pálido.

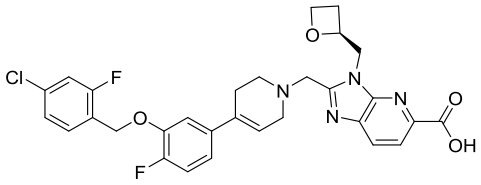
LCMS: $[M+H]^+$ = 638,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,92 min.

Paso 6

Una mezcla de 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,3-dimetil-2,6-dihidropiridin-1-ilo]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (7 mg, 0,011 mmol) en DCM (4 ml) se añadió gota a gota TFA (1,18 g, 10,38 mmol, 0,8 ml) a RT, y se agitó durante 1 hora a RT, hasta que la reacción se completó como lo indica LCMS, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó mediante pre-HPLC (NH_4HCO_3 10 mM) para dar el producto deseado ácido (S)-2-((6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-3',3'-dimetil-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (1,5 mg, 0,003 mmol, 23,2% de rendimiento, 98,9% de pureza) como un blanco pálido sólido. LCMS: $[M+H]^+$ = 582,3; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,37 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (br s, 1H), 7,89 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,93-5,91 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico (Compuesto 236)



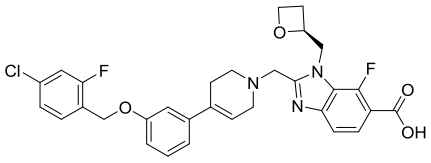
Compuesto 236

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

LCMS: $[M+H]^+$ = 581,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,57 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,08 (d, J=8 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2, 10 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,17(s, 1H), 5,23(s, 2H), 5,15-5,13 (m, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,12-43,99 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 3H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,67-2,66 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-7-fluoro-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 237)



Compuesto 237

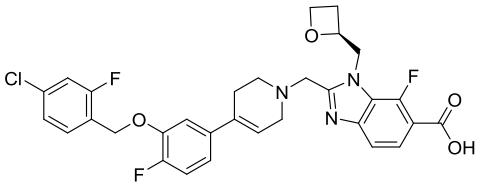
Preparado de manera análoga al Compuesto 28,

LCMS: $[M+H]^+$ = 580,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,62 min

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,61 (dt, *J* = 16,2, 8,3 Hz, 2H), 7,50 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d,*J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,93 –6,89 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 15,2, 7,4 Hz, 1H), 4,72– 4,64 (m, 1H), 4,48 (dd, *J* = 14,6, 6,6 Hz, 1H), 4,37 (dt, *J* = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H),3,91 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H),

3,24 - 3,10 (m,3H), 2,78 -2,68 (m, 3H), 2,45 – 2,68 (m,2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-7-fluoro-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 238)



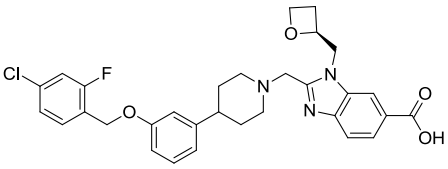
Compuesto 238

Preparado de manera análoga al Compuesto 28

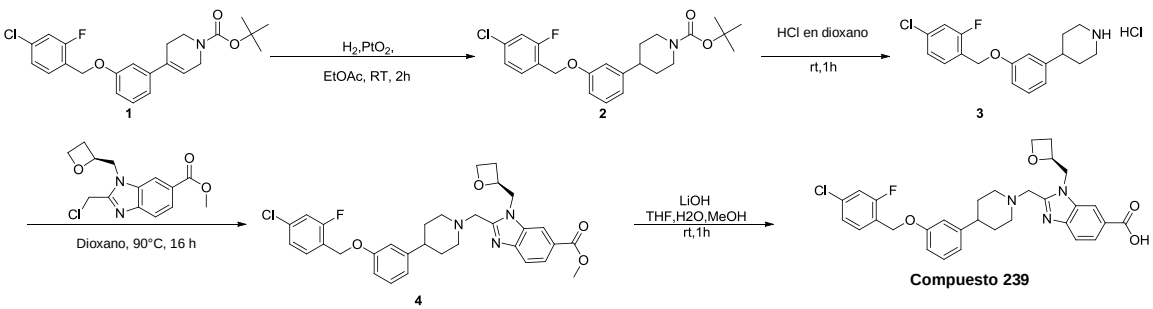
LCMS: $[M+H]^+$ = 599,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,53 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,61 (dt, *J* = 11,6, 7,6 Hz, 2H), 7,51 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d,*J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 11,2, 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,17 (s,1H), 5,24 (s, 2H), 5,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 15,0, 7,4 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H),4,49 (dd, *J* = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 4,37 (dt, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* =13,5 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,72 (dd, *J* = 18,0, 6,3 Hz, 3H), 2,38 (d, *J* = 36,7 Hz, 2H).

Ácido (S)-2-((4-(3-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 239)



Compuesto 238



Compuesto 239

Paso 1

Una mezcla de 4-[3-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,383 mmol) en acetato de etilo (2,5 ml) y luego PtO_2 (16 mg) a la mezcla se agitó a RT durante 2 h bajo protección de H2, LC-MS mostró que el material de partida se consumió y se detectó el producto deseado. Luego se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió con EtOAc y se extrajo con agua, se lavó con salmuera, luego se secó y se evaporó para dar el producto 4-[3-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (155 mg, 0,369 mmol, 96,4% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 366,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,51 min.

Paso 2

Una mezcla de 4-[3-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,524 mmol) en cloro (20 ml), dioxano (10 ml)) se agitó a RT durante 1 h bajo protección de N2, LC-MS mostró que el material de partida se consumió y se detectó el producto deseado. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida para dar 4-[3-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]fenil]piperidina (167 mg, 0,433 mmol, 82,7% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 320,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,78 min.

Paso 3

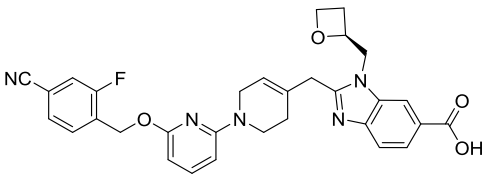
Una mezcla de 4-[3-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]fenil]piperidina (167 mg, 0,522 mmol), 2-(clorometil)-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (154 mg, 0,522 mmol), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (675 mg, 5,22 mmol), yodosodio (8 mg, 0,052 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a 90ºC durante 16 h bajo protección de N2, LC-MS mostró que el material de partida se consumió y se detectó el producto deseado. Luego, el residuo se disolvió con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada. NH_4Cl y salmuera, se secaron y evaporaron para dar 2-[[4-[3-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]fenil]-1-piperidil]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,301 mmol, 57,6% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 578,1; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,88 min.

Paso 4

Una mezcla de 2-[[4-[3-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]fenil]-1-piperidil]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-ilo]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (383 mg, 0,576 mmol), hidróxido de litio hidratado (121 mg, 2,88 mmol) en metanol (1 ml), THF (1 ml), agua (1 ml) se agitó a RT durante 1 h bajo protección N2, LC-MS mostró que el material de partida se consumió y se detectó el producto deseado. Luego, el residuo se purificó por perp-HPLC para dar ácido 2-[[4-[3-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metoxi]fenil]-1-piperidil]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico (50 mg, 0,089 mmol, 15,5% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 564,0; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,63 min.

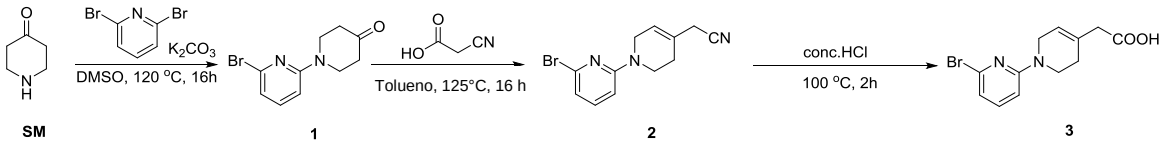
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, J=0,8Hz, 1H), 7,79(dd, J=8,4, 6,8Hz, 1H), 7,64-7,56 (m,2H), 7,49 (dd, J=10,8 Hz,1H), 7,33 (dd, J=8,6,4Hz, 1H), 7,21 (t, J=8 Hz, 1H), 6,88-6,82 (m, 3H), 5,10-5,08 (m, 3H), 4,83-4,78 (m,1H), 4,65 (dd, J = 15,6, 12,4 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,94 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,78 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,00 (d, J=10,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,73-2,67 (m,1H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,25-2,13 (m,2H), 1,77-1,57 (m, 4H).

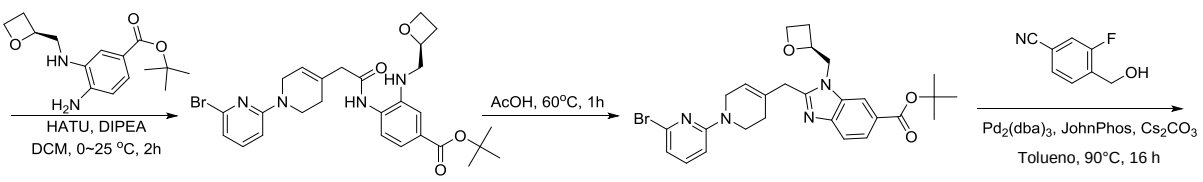
<u>Ácido (S)-2-((6'-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-3,6-dihidro-2H-[1,2'-bipiridin]-4-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 240)</u>

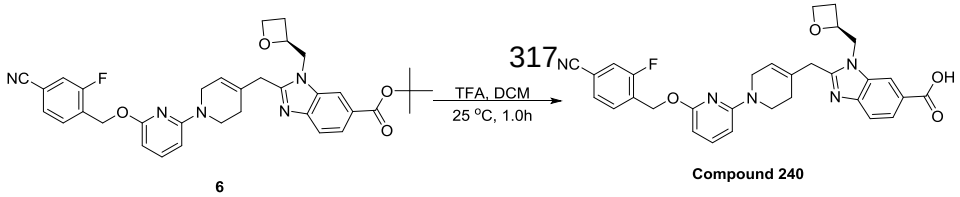


Compound 240

Compuesto 240







Compuesto 240

Paso 1

A una solución de piperidin-4-ona (2 g, 20,18 mmol), 2-bromo-6-fluoro-piridina (3,55 g, 20,18 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió K_2CO_3 (6,97 g, 50,44 mmol) bajo N2, la mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE:EA = 10:1) para dar 1-(6-bromo-2-piridil)piperidin-4-ona (1,5 g, 26,1% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 255,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,62 min.

Paso 2

A una solución de 1-(6-bromo-2-piridil) piperidin-4-ona (1,5 g, 5,88 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió ácido 2-cianoacético (500 mg, 5,88 mmol). La mezcla se agitó a 125°C durante 16 h bajo N2, La solución se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE:EA = 10:1) para dar 2-[1-(6-bromo-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]acetonitrilo (0,8 g, 36,8% de rendimiento) como un aceite amarillo.
LCMS: $[M+H]^+$ = 278,0, 280,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,76 min.

Paso 3

Se agitó una mezcla de 2-[1-(6-bromo-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]acetonitrilo (800 mg, 2,88 mmol) en HCl (10 ml) a 100ºC durante 2 h bajo N2, LCMS mostró que la reacción se completó, la mezcla se enfrió a 25°C, la mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada $NaHCO_3$ hasta que el pH se ajustó a 5 y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto bruto,

que se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE:EA = 8:1) para dar ácido 2-[1-(6-bromo-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]acético (230 mg, 26,9% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 297,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 1,64 min.

Paso 4

A la solución de ácido 2-[1-(6-bromo-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]acético (229 mg, 0,771 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 mL) se añadió 4-amino-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de terc-butilo (215 mg, 0,771 mmol, la síntesis se describe en la solicitud internacional WO/2018/109607, que se incorpora aquí como referencia), HATU (589 mg, 1,54 mmol) y DIPEA (299 mg, 2,31 mmol) a 0ºC, la mezcla de reacción se agitó a 25ºC durante 2 h. La solución se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó mediante columna de cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con PE:EA = 2:1) para dar 4-[[2-[1-(6-bromo-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]acetil]amino]-3-[[(2S)-oxetan-2-ilo]metilamino]benzoato de terc-butilo (220 mg, 46,5% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 557,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) = 2,16 min.

Paso 5

Una mezcla de 4-[[2-[1-(6-bromo-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]acetil]amino]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de terc-butilo (220 mg, 0,395 mmol) en ácido acético (10 ml) bajo N2 se agitó a 60ºC durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a 25°C, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 2-[[1-(6-bromo-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 93,9% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ = 539,2; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,67 min.

Paso 6

Una mezcla de 2-[[1-(6-bromo-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 148 mmol), 3-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (27 mg, 0,178 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14 mg, 15 mmol), JohnPhos (9 mg, 0,030 mmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (77 mg, 0,237 mmol) en dioxano (6 mL) se agitaron a 90°C durante 16 h bajo N2, LCMS mostró que la reacción se completó, la mezcla se enfrió a 25ºC, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se filtró a través de un lecho de celite, el filtrado se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó por Prep-HPLC para dar el producto deseado 2-[[1-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (110 mg, bruto) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 610,2; Tiempo de retención (0,01%TFA) = 1,75 min.

Paso 7

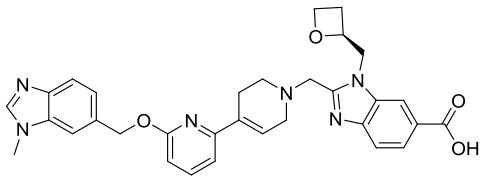
A una solución de 2-[[1-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]metil]-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,180 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml), la mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado ácido (S)-2-((6'-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)-3,6-dihidro-2H-[1,2'-bipiridin]-4-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (5,6 mg, 5,6% de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: $[M+H]^+$ = 554,0; Tiempo de retención (10 mM NH4HCO3) = 1,56 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,22 – 8,20 (brs, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,65 – 6,59 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,04 – 4,97 (m, 1H), 4,69 (dd, *J* = 15,5, 6,8 Hz, 1H), 4,60 – 4,53 (m, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 4,30 (dt, *J* = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 3,68 – 3,58 (m, 4H), 3,31 – 3,29 (m, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,35 – 2,31 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metoxi)-3',6'-dihidro-

[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 241)



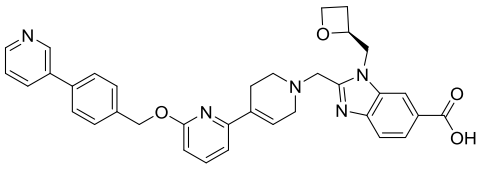
Compuesto 241

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 566,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,32 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 3H), 7,62 (d,*J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,1 Hz,1H), 5,49 (s, 2H), 5,07 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 4,66 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,49 – 4,43(m, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,20 - 3,95 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 2H), 2,63 – 2,55 (m, 2H), 2,46 – 2,30 (m, 4H).

Ácido (S)-1-(oxetan-2-ilmetil)-2-((6-((4-(piridin-3-il)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 242)



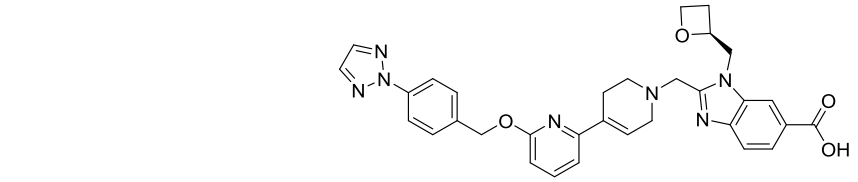
Compuesto 242

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

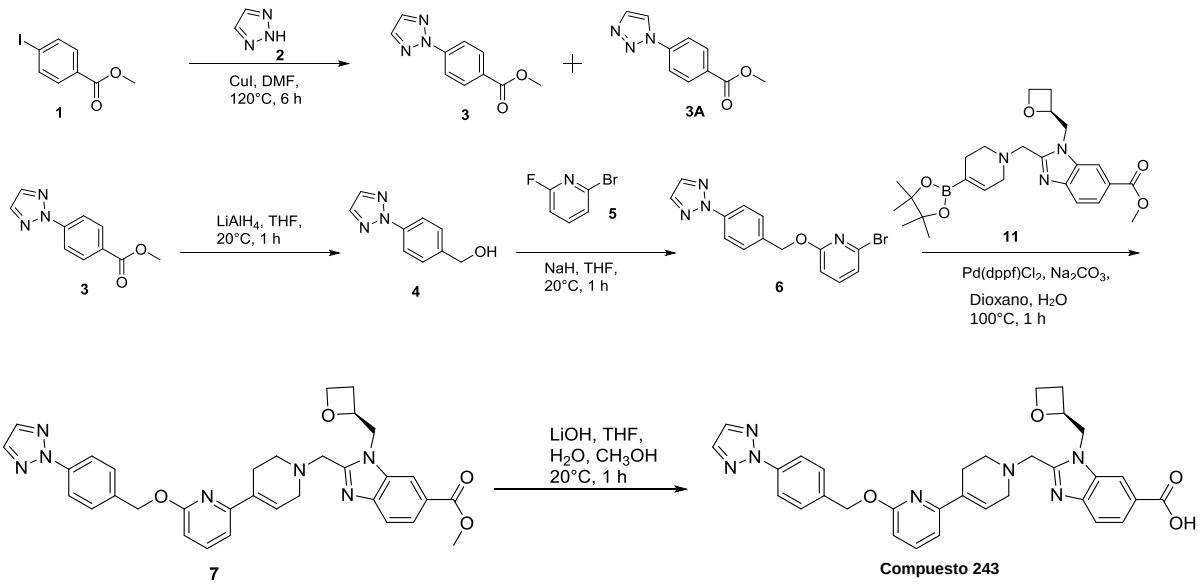
LCMS: $[M+H]^+$ = 598,2; Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,39 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,1 Hz,1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,83 – 7,71 (m, 5H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,17 (d, *J* =14,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,22 – 5,17 (m, 1H), 4,94 (s, 2H),4,76 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 2H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,79 (d, *J* = 4,8 Hz,2H), 3,02 (s, 2H), 2,85 – 2,70 (m, 1H), 2,52 – 2,39 (m, 1H).

Ácido (S)-2-((6-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 243)



Compuesto 243



Paso 1

Una mezcla de N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (163 mg, 1,14 mmol), 4-yodobenzoato de metilo (3,0 g, 11,45 mmol), 2H-triazol (1,19 g, 17,17 mmol), yodocobre (218 mg, 1,14 mmol), se agitó carbonato de cesio (5,60 g, 17,17 mmol) en DMF (30 mL) durante 16 h a 120°C bajo N2, hasta que la reacción se completó como se indica por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 10:1) para dar el producto deseado 4-(triazol-2-il)benzoato de metilo (720 mg, 3,54 mmol, 31,0% de rendimiento) y 4-(triazol-1-il)benzoato de metilo (430 mg, 2,12 mmol, 18,5% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

Paso 2

Se agitó una mezcla de 4-(triazol-2-il)benzoato de metilo (200 mg, 0,984 mmol), hidruro de litio y aluminio (37 mg, 0,984 mmol) en THF (10 ml) durante 2 h a 30°C bajo N2, hasta que la reacción se completó según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 10:1) para dar el producto [4-(triazol-2-il)fenil]metanol (150 mg, 0,856 mmol, 87,0% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 176; Tiempo de retención (0,01% NH_4HCO_3) =1,15 min.

Paso 3

Una mezcla de 2-bromo-6-fluoro-piridina (151 mg, 0,856 mmol), [4-(triazol-2-il)fenil]metanol (150 mg, 0,856 mmol) e hidruro de sodio (20 mg, 0,856 mmol) en THF (10 mL) se agitó durante 2 h a 30°C en un RBF bajo N2, hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, purificado mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado 2-bromo-6-[[4-(triazol-2-il)fenil]metoxi]piridina (170 mg, 0,513 mmol, 60,0% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 176,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,40 min.

Paso 4

Una mezcla de 3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (148 mg, 0,317 mmol), 2-bromo-6-[[4-(triazol-2-il)fenil]metoxi]piridina (105 mg, 0,317 mmol) y carbonato de sodio (101 mg, 0,951 mmol) en agua (4 mL) y dioxano (15 mL) se agitaron durante 2 h a 100°C bajo N2, hasta que la reacción se completó como se indica. por LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH = 20:1) para dar el producto deseado 3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]-2-[[4-[6-[[4-(triazol-2-il)fenil]metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (160 mg, 0,270 mmol, 85,3% de

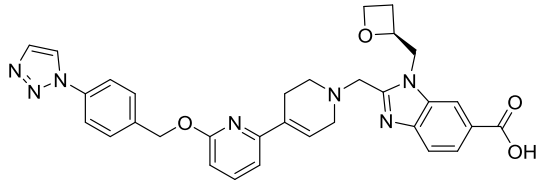
rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 592,0; Tiempo de retención (0,01% NH_4HCO_3) =1,77 min.

Paso 5

Una mezcla de 3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]-2-[[4-[6-[[4-(triazol-2-il)fenil]metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (160 mg, 0,270 mmol), hidrato de hidróxido de litio (11 mg, 0,270 mmol) en metanol (1 ml) y agua (1 mL) se agitó durante 2 h a 20°C en un RBF bajo N2 hasta que la reacción se completó según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se ajustó a pH = 2 con solución acuosa. HCl, purificado por Prep-HPLC para dar el producto deseado ácido 3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]-2-[[4-[6-[[4-(triazol-2-il)fenil]metoxi]-2-piridil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico (68 mg, 0,118 mmol, 43,5% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ = 578,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,54 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 – 7,57 (m, 4H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,06 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 51,6, 10,1 Hz, 3H), 4,40 (dd, J = 42,7, 7,6 Hz, 3H), 3,99 (dd, J = 60,9, 13,5 Hz, 4H), 3,25 (s, 7H), 2,75 (s, 2H), 2,70 – 2,58 (m, 2H), 2,40 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ácido (S)-2-((6-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)bencil)oxi)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (Compuesto 244)



Compuesto 244

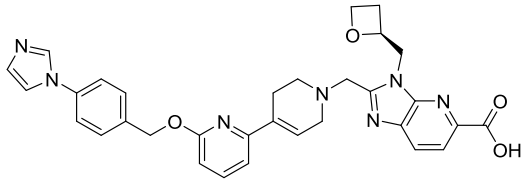
Preparado de manera análoga al Compuesto 19

LCMS: $[M+H]^+$ = 578,0; Tiempo de retención (0,01% TFA) =1,29 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,81 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 – 7,86 (m, 4H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,58 (m, 5H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,06 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 15,1, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 13,2

Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,71 (d, J = 32,8 Hz, 4H), 2,40 (d, J = 8,5 Hz, 3H).

Ácido (S)-2-((4-(6-(4-(1H-imidazol-1-il)benciloxi)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxílico (Compuesto 245)



Compuesto 245

Preparado de manera análoga al Compuesto 19

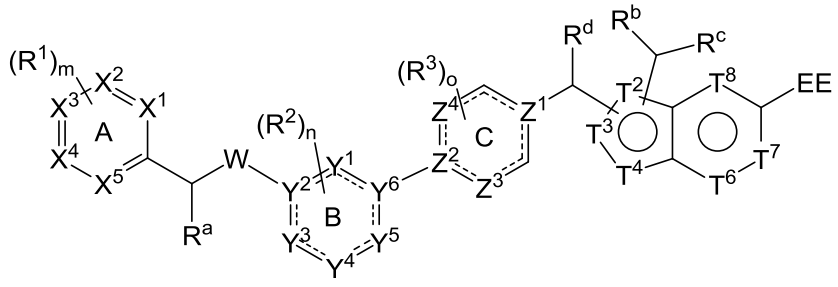
LCMS: $[M+H]^+$ = 579,0, Tiempo de retención (10 mM NH_4HCO_3) = 1,40 min.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 – 8,23 (brs, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,73 (m, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 3H), 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 2H), 6,80 – 6,76 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,16 – 5,10 (m, 1H), 4,83 (dd, *J* = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 14,6, 4,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 4,35 (dt, *J* = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 4H), 2,79 – 2,73 (m, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 1H), 2,57 – 2,54 (m, 1H).

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1.- Un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



(I),

o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

⁼⁼⁼⁼⁼⁼ indica un enlace sencillo o un enlace doble;

X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 se seleccionan cada uno independientemente de N y CH; en donde no más de tres de X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 son N y en donde el anillo A no contiene 3 átomos de nitrógeno en el anillo en 3 posiciones contiguas;

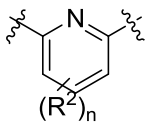
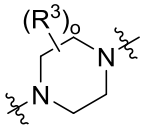
W se selecciona entre O, S, CR^5R^6, y $NR^{5'}$;

Y^1, Y^3, Y^4, e Y^5 se seleccionan cada uno independientemente de N, NH, CH y CH_2;

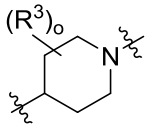
Y^2 e Y^6 se seleccionan cada uno independientemente de N, C o CH;

en donde no hay más de 3 átomos de nitrógeno en el anillo en el anillo B y en donde el anillo B no contiene 3 átomos de nitrógeno en el anillo en 3 posiciones contiguas;

Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente de N, C y CH; en donde al menos uno de Z^1 y Z^2 es N; Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, CH, CH_2, CH=CH, CH_2CH_2, CH_2CH y $CHCH_2$; en donde el anillo C no contiene más de dos dobles enlaces;

siempre que cuando el anillo B sea  entonces (1) W no sea O, y/o (2) el anillo C no sea 

y/o (3) el anillo C no sea



en donde Z^1 sea N, y/o (4) el anillo A no es fenilo;

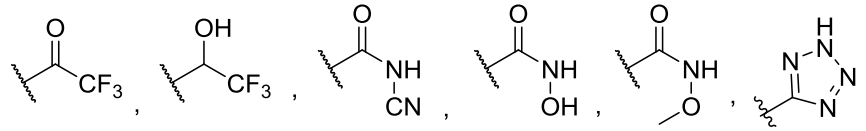
en donde:

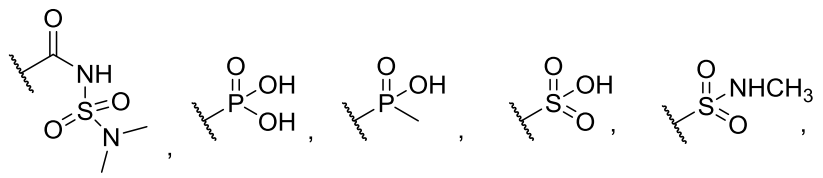
T^2, T^3 y T^4 se seleccionan cada uno independientemente de N, NR^4, O, S, C y CR^4;

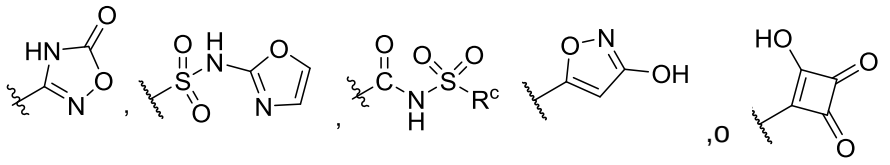
T^6, T^7 y T^8 se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^4;

en donde no más de 4 de T^2, T^3, T^4, T^6, T^7 y T^8 se seleccionan entre N, O y S;

EE es –COOH o un sustituto del grupo carboxílico, opcionalmente, el sustituto del grupo carboxílico es:







R^a se selecciona de hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado

por R^a o en el grupo representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y $NR^{5'}R^{6'}$;

R^b se selecciona de hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^b está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^b o en el grupo representado por R^b está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y $NR^{5'}R^{6'}$;

R^c se selecciona de hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^c está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^c o en el grupo representado por R^c está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN y $NR^{5'}R^{6'}$;

R^d se selecciona de hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^d está opcionalmente sustituido con uno o más grupos

seleccionados entre halógeno, oxo, CN y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^d o en el grupo representado por R^d está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6 o alquinilo C_1-C_6 representado por R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3,); y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^1 o en el grupo representado por R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3); y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^2 o en el grupo representado por R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente

sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3); y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^3 o en el grupo representado por R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^4 es H, deuterio, halógeno, OH, -CN, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o $NR^{5'}R^{6'}$, en donde el alquilo C_1-C_6 y el alcoxi C_1-C_6 representado por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3 y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3);

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6 o alquinilo C_1-C_6 representado por R^5 o R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3); y donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^5 o R^6 o en el grupo representado por R^5 o R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo,

CN, OH, alquilo C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3) y alcoxi C_1-C_3 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3), y $NR^{5'}R^{6'}$.

$R^{5'}$y $R^{6'}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, deuterio y alquilo C_1-C_6;

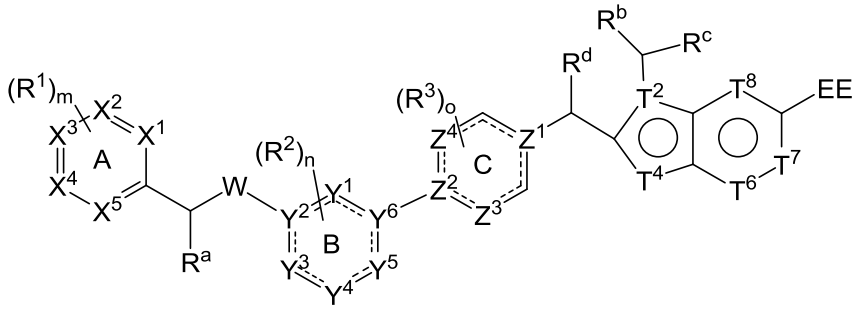
en donde opcionalmente dos R^1; dos R^2; dos R^3; dos R^4; R^1 y R^2; R^2 y R^3; R^a y R^1; R^a y R^2; R^1 y cualquiera de R^5, $R^{5'}$ (en el grupo representado por W) o R^6; R^a y cualquiera de R^5, $R^{5'}$ (en el grupo representado por W) o R^6; R^2 y cualquiera de R^5, $R^{5'}$ (en el grupo representado por W) o R^6; R^5 y R^6; cualquiera de los dos grupos seleccionados entre R^c, R^d, R^e y R^f; o R^4 y cualquiera de R^c, R^d, R^e y R^f; tomados junto con su respectivo carbono intermedio o heteroátomo(s), forman fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 4-8 miembros o heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -OH, CF_3, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NH_2$, -NH-alquilo C_1-C_6, -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, oxo y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado, en donde el alquilo C_1-C_6 y el alcoxi C_1-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 y cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente saturado, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3;

m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4,

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5, y

o es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

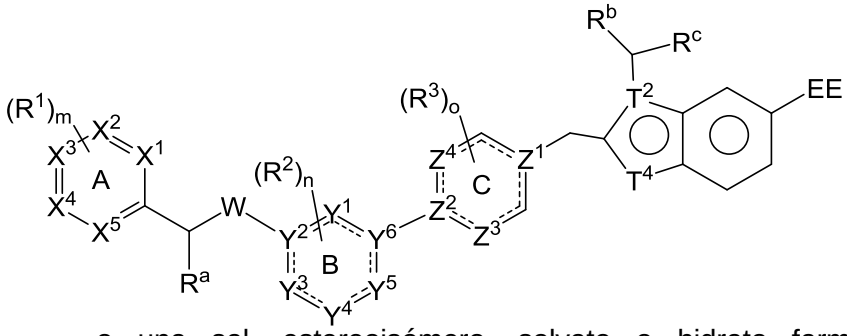
2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto está representado por la fórmula estructural (II-A):



(II-A),

o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^d es H, F, CH_3 o CF_3.

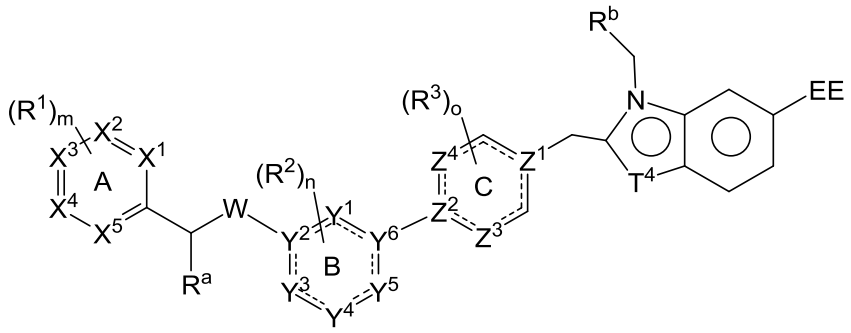
3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el compuesto está representado por la fórmula estructural (III-A):



(III-A),

o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde T^2 es N y T^4 es N o CR^4, en donde R^4 es H, halógeno, OH, CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3; o T^2 es C y T^4 es NR^4, en donde R^4 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3.

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el compuesto está representado por la fórmula estructural (IV-A):



(IV-A),

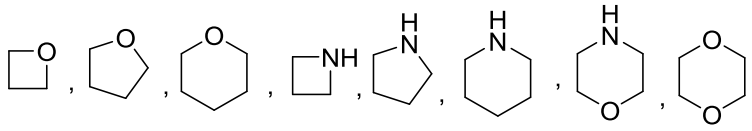
o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

T^4 es N o CH; y

R^a es H, CH_3 o CF_3; o R^a, R^1 y X^5, tomados junto con sus respectivos carbonos intermedios, forman cicloalquenilo de 5-7 miembros o monoheterociclilo parcialmente saturado de 5-7 miembros.

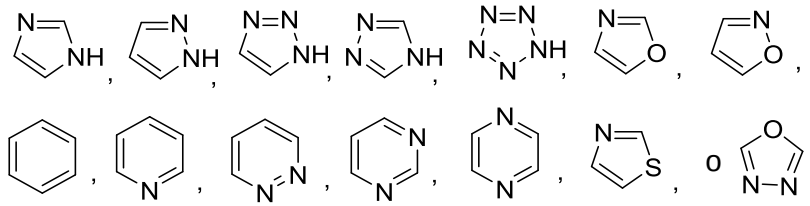
5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones

1-4, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^b es



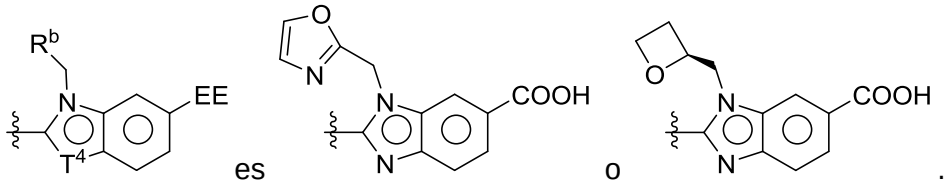
en donde R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre oxo, CN, F, Cl, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3, en donde el alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 en el grupo representado por R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^b es

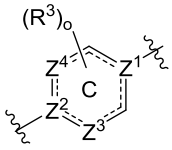


en donde R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre halógeno, OH, $NR^{5'}R^{6'}$, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3, en donde el alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 en el grupo representado por R^b es opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre F, OH y OCH_3.

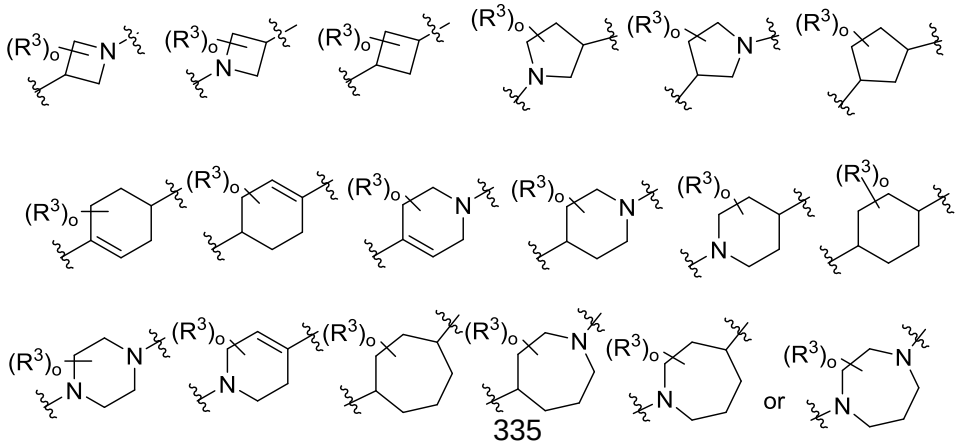
7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque



8.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque



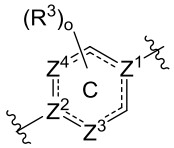
es



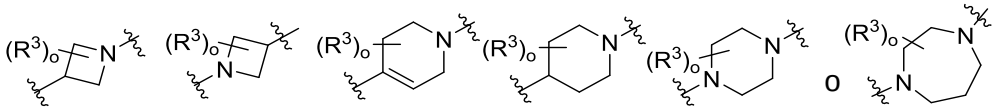
o

en donde R^3 es halógeno, CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o $NR^{5'}R^{6'}$; y o es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

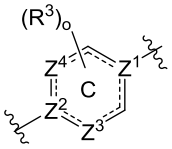
9.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque



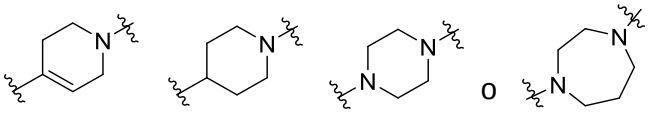
es



10.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

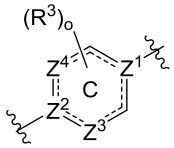


es

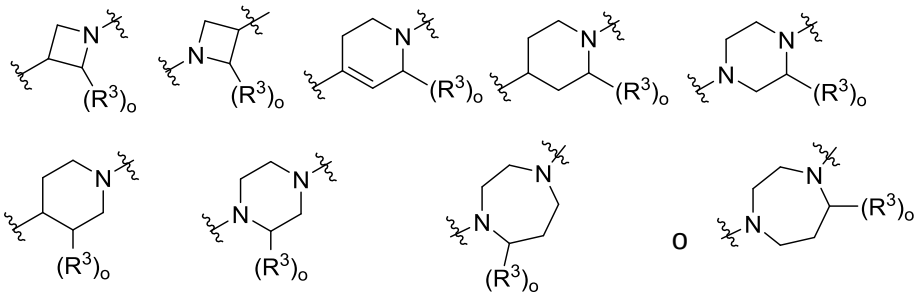


cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre halógeno, CN y oxo; o dos grupos R^3 tomados junto con el anillo C, forman heterocicleno puenteado (C_5-C_8) o cicloalquileno puenteado (C_5-C_8).

11.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

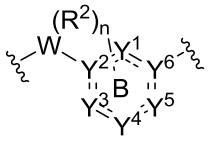


Es

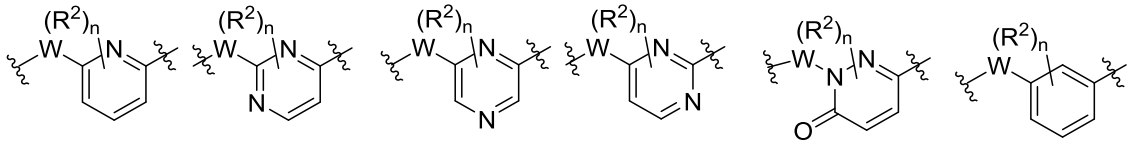


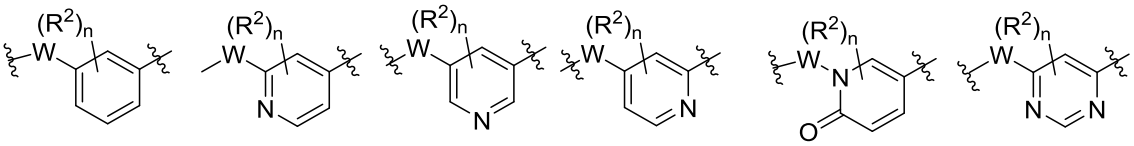
en donde R^3 es halógeno, CN, oxo, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, o CH_2CF_3; y o es 0 o 1.

12.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque



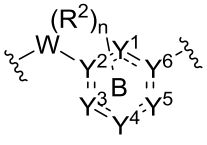
es



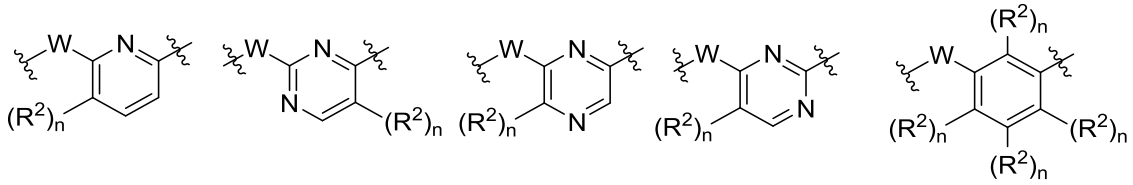


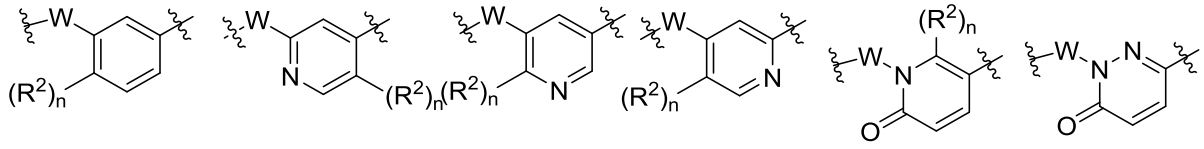
en donde cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2; y n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

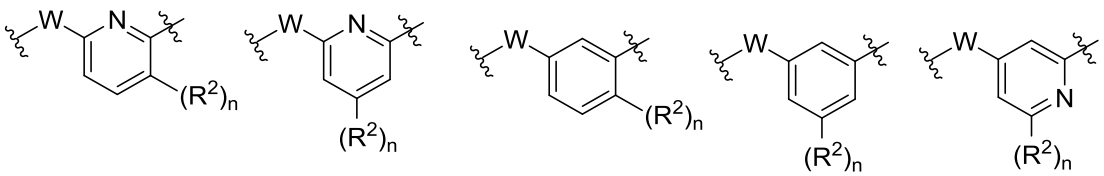
13.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

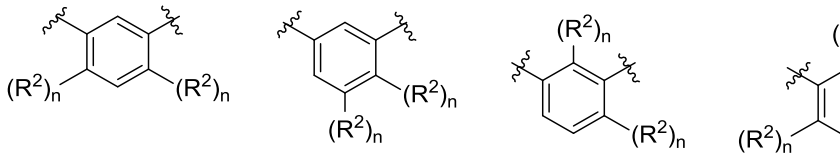


es



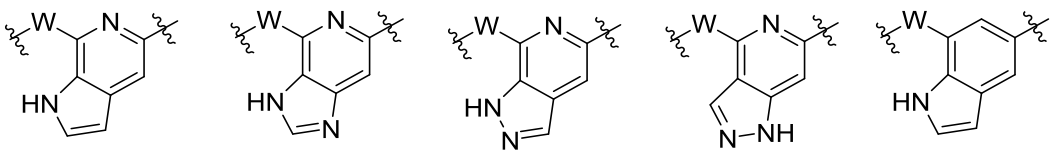


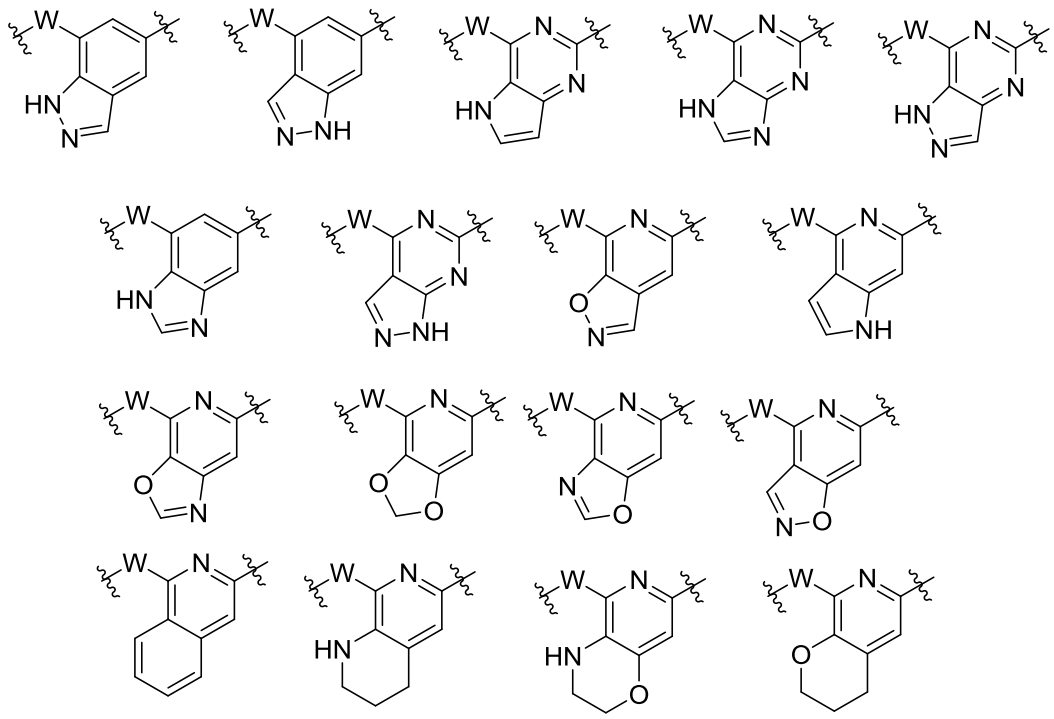




en donde R^2 es halógeno, -CN, OH, oxo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2, n es 0 o 1, y no más de dos R^2 están unidos al anillo B.

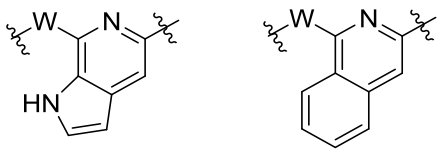
14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque dos grupos R^2 junto con el anillo B forman una estructura bicíclica:





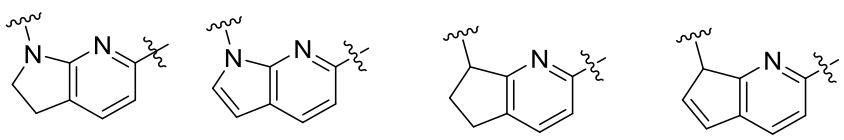
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, -NH_2, -NH-alquilo C_1-C_2 y -N(alquilo C_1-C_2)$_2$.

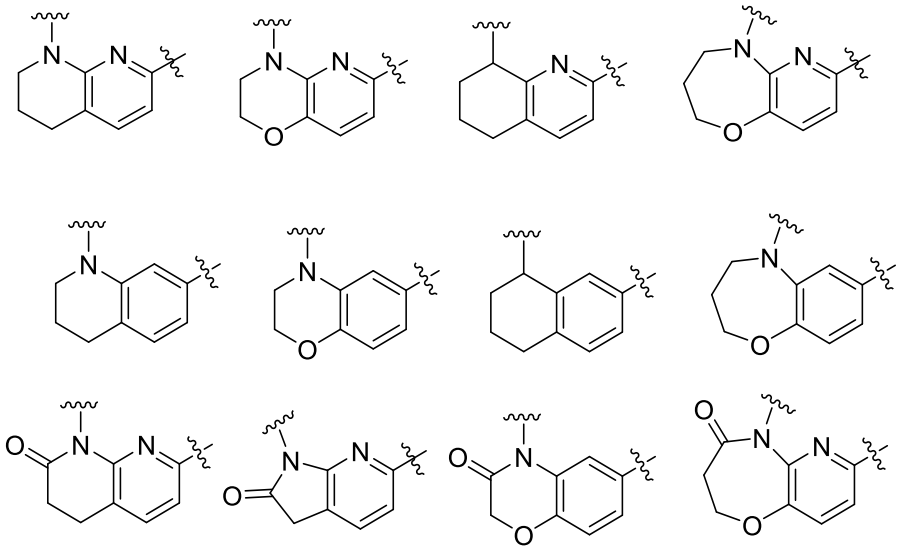
15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque dos grupos R^2 junto con el anillo B forman una estructura bicíclica:



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno.

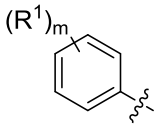
16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque W y el anillo B forman una estructura bicíclica:





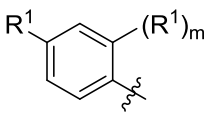
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, CF_3, $-NH_2$, -NH-alquilo C_1-C_2 y -N(alquilo C_1-C_2)$_2$.

17.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el anillo A es

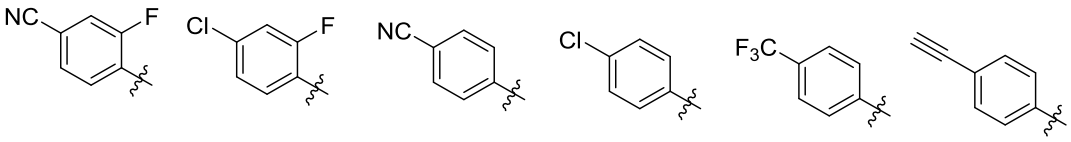


cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, OH, CN, CF_3, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, $-NH_2$, -NH-alquilo C_1-C_2, -N(alquilo C_1-C_2)$_2$ y alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con ciclopropano; y m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

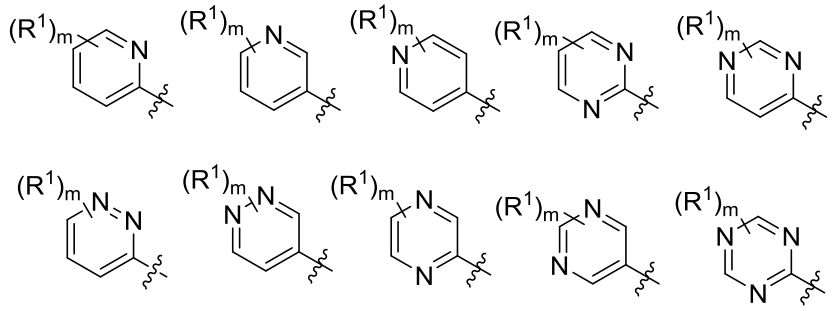
18.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el anillo A es



y m es 0 o 1, y R^1 es halógeno, CN, CH_3, CF_3, OH o alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con ciclopropano; preferiblemente el anillo A es

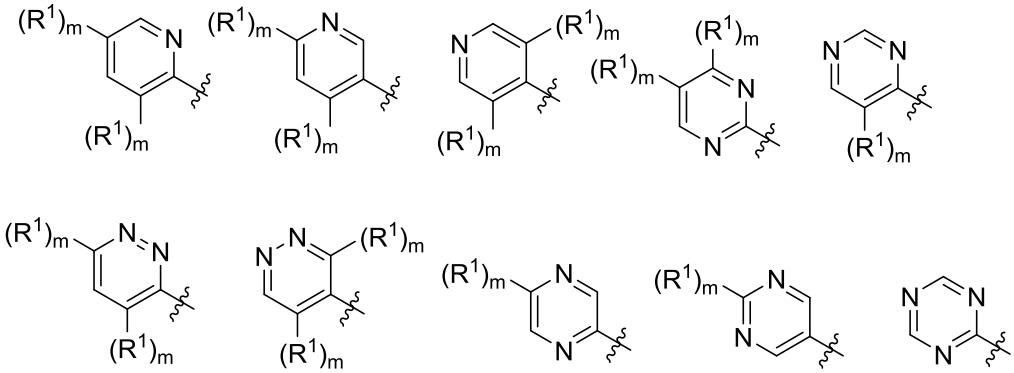


19.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el anillo A es



cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, OH, CN, CF_3, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, $-NH_2$, -NH-alquilo C_1-C_2, -N(alquilo C_1-C_2)$_2$ y alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con ciclopropano; y m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el anillo A es



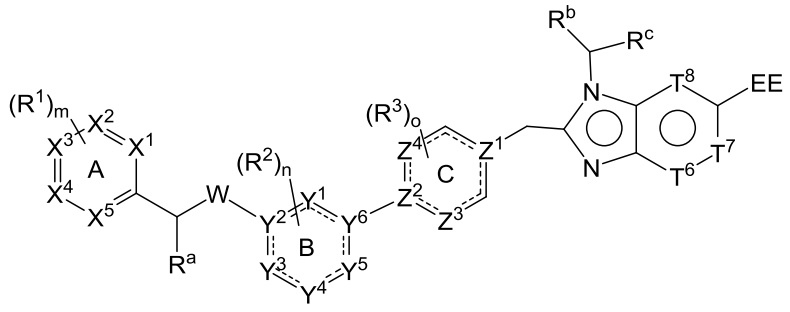
cada uno está opcionalmente sustituido con halógeno, OH, CN, C≡H, CH_3 o CF_3, m es 0 o 1.

21.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y 17-20, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato

farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque W es O, NH o CH_2.

22.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^1 se selecciona entre halógeno, CN, CH_3, CF_3 y C≡H.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto está representado por la fórmula estructural (I'):



(I'),

o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

------ indica un enlace sencillo o un enlace doble;

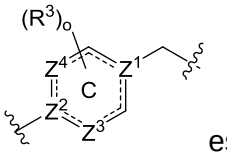
X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 se seleccionan cada uno independientemente de N y CH; en donde no más de tres de X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 son N y el anillo A no contiene 3 átomos de nitrógeno en el anillo en 3 posiciones contiguas;

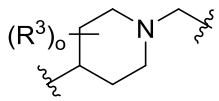
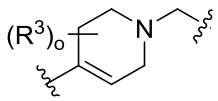
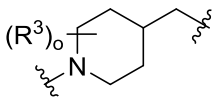
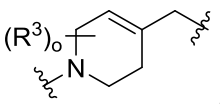
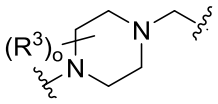
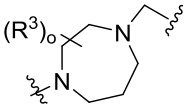
W se selecciona entre O, $CR^{5'}R^{6'}$y $NR^{5'}$;

Y^1, Y^3, Y^4 e Y^5 se seleccionan cada uno independientemente de N, NH, CH y CH_2;

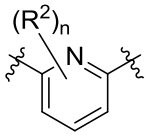
Y^2 e Y^6 se seleccionan cada uno independientemente de N, C o CH;

en donde no hay más de 3 átomos de nitrógeno en el anillo en el anillo B y en donde el anillo B no contiene 3 átomos de nitrógeno en el anillo en 3 posiciones contiguas;

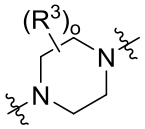


es  ,  ,  ,  ,  ,  ;

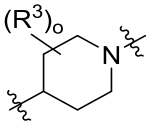
siempre que cuando el anillo B sea



entonces (1) W no sea O, y/o (2) el anillo C no lo sea



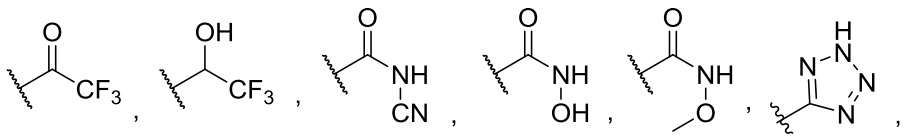
y/o (3) el anillo C no sea

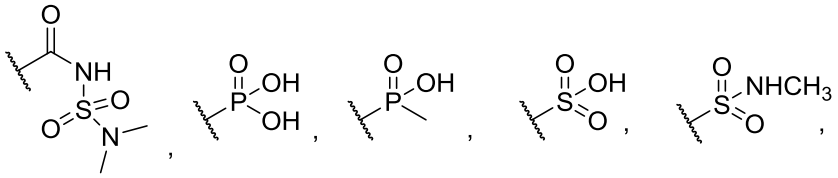


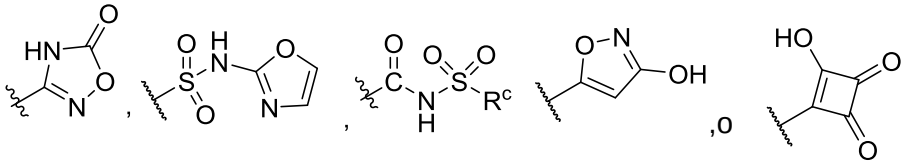
en donde Z^1 sea N, y/o (4) el anillo A no es fenilo;

T^6, T^7 y T^8 se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^4; y no más de 2 de T^6, T^7 y T^8 se seleccionan de N;

EE es –COOH,







R^a se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, en donde el alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN y OH;

R^b es heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^b está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3,

hidroxialquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 y haloalcoxi C_1-C_3;

R^c es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6,

alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $NR^{5'}R^{6'}$, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 4-6 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 3-7 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 representado por R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, CN, OH y cicloalquilo C_3-C_6; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado o heterociclilo saturado o parcialmente saturado representado por R^1 o en el grupo representado por R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, OH, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, hidroxialcoxi C_1-C_3 y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, oxo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 y $NR^{5'}R^{6'}$;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, oxo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; y/o

dos R^3 tomados junto con el Anillo C, forman heterociclilo con puente de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6;

cada R^4 es independientemente H, halógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno;

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

en donde opcionalmente dos R^1; dos R^2; dos R^3; R^a y R^1; R^a y R^2; R^1 y $R^{5'}$; R^2 y $R^{5'}$; tomados junto con su respectivo carbono intermedio o heteroátomo(s), forman fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado de 4-6 miembros o heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -OH,

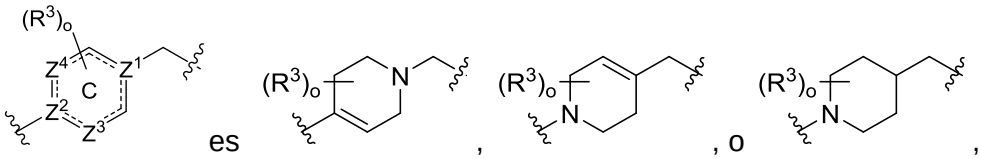
alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 y $NR^{5'}R^{6'}$;

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

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

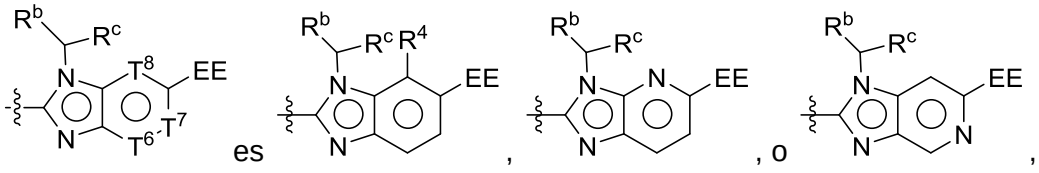
o es 0, 1, 2, 3 o 4.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 23, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque



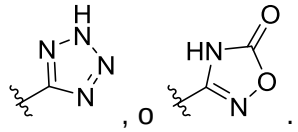
en donde R^3 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4; y o es 0, 1 o 2.

25.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 23 o 24, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

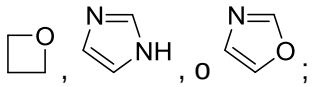


en donde R^4 es H o halógeno, preferiblemente, H o F.

26.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-25, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque EE es -COOH, -C(O)NHOH, $-C(O)NHSO_2CH_3$, $-C(O)NHSO_2CF_3$,

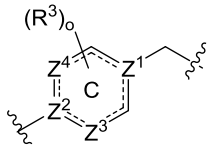


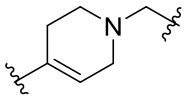
27.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-26, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^b es



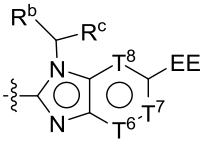
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_3; y R^c es H o alquilo C_1-C_3.

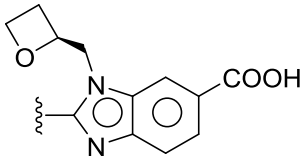
28.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-27, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

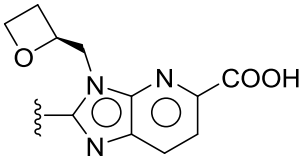


es


29.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-28, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque



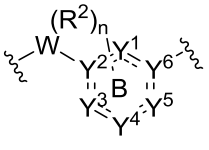
es


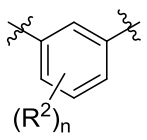
o


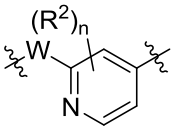
.

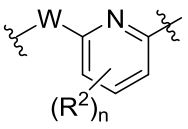
30.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-29, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque W es O, NH o CH_2, y R^a es H.

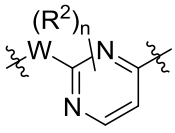
31.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-30, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

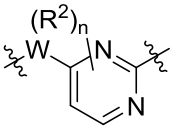


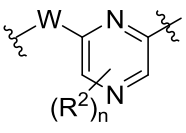
es


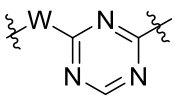
,


,


,


,


, o


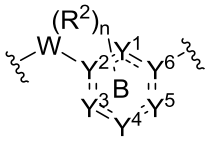
,


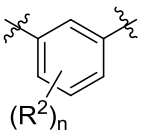
,

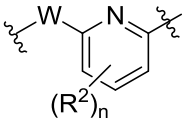
en donde R^2 es halógeno; n es 0, 1 o 2.

32.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 23-31, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque



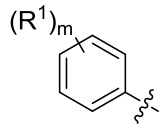
es


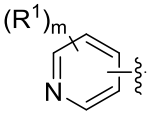
, o


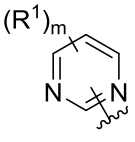
;

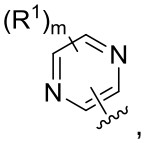
R^2 es F; y n es 0, 1 o 2.

33.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-32, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el anillo A es



,


,


, o


,

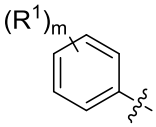
cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, alquinilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con ciclopropilo, heteroarilo de 5-6 miembros (en donde el heteroátomo del anillo es nitrógeno) opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4; y/o

dos R^1, tomados junto con sus respectivos átomos de carbono intermedios, forman heterociclilo de 4-7 miembros (en donde el heteroátomo del anillo es nitrógeno y/u oxígeno) opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4; y

m es 0, 1, 2 o 3.

34.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-33, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque W es O.

35.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-34, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el anillo A es



cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, imidazolilo, triazolilo, piridilo y alquinilo C_2-C_4

opcionalmente sustituido con ciclopropilo; y m es 0, 1 o 2.

36.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-35, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^1 se selecciona entre halógeno y CN.

37.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el compuesto es un compuesto enumerado en el cuadro 1.

38.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

39.- Un método para tratar enfermedades cardiometabólicas y asociadas que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-37 o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o el composición farmacéutica de la reivindicación 38, en donde la enfermedad es T1D, T2DM, prediabetes, T1D idiopática, LADA, EOD, YOAD, MODY, diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, tolerancia alterada a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal, retinopatía diabética, disfunción de los adipocitos, deposición de tejido adiposo visceral, apnea del sueño, obesidad, trastornos alimentarios, aumento de peso por el uso de otros agentes, ansia excesiva de azúcar, dislipidemia, hiperinsulinemia, NAFLD, NASH, fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática, hipertensión pulmonar, restenosis después de angioplastia, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, degeneración macular, catarata, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica,

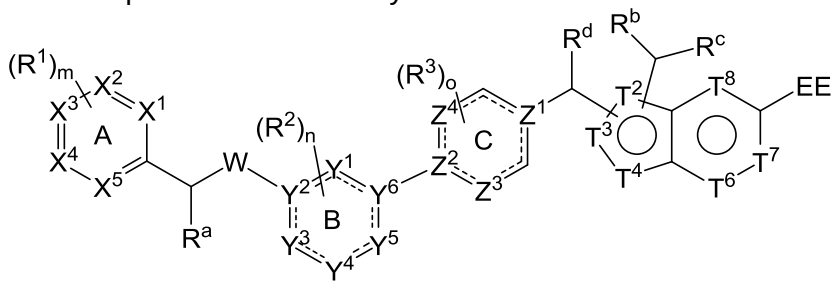
síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, ataques isquémicos transitorios, reestenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, alteraciones de la glucemia en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, psoriasis, ulceraciones del pie, úlceras colitis, lipoproteinemia hiper apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, prevención o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y tratamiento de adicciones.

40.- Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-37 o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 38, en la fabricación de un medicamento para tratar un sujeto con necesidad de enfermedades cardiometabólicas y asociadas, en las que la enfermedad es T1D, T2DM, prediabetes, DT1 idiopática, LADA, EOD, YOAD, MODY, diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal, retinopatía diabética, disfunción de los adipocitos, depósito de tejido adiposo visceral, apnea del sueño, obesidad, trastornos alimentarios, aumento de peso por el uso de otros agentes, ansia excesiva de azúcar, dislipidemia, hiperinsulinemia, NAFLD, NASH, fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática, hipertensión pulmonar, restenosis después de angioplastia, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, degeneración macular, catarata, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, ataques isquémicos transitorios, restenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, alteraciones de la glucemia en ayunas,

hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, psoriasis, ulceraciones del pie, úlceras colitis, lipoproteinemia hiper apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, prevención o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y tratamiento de adicciones.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporciona aquí compuestos de Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas de los mismos, para usar en, por ejemplo, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, la prediabetes, la obesidad, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la esteatohepatitis no alcohólica y las enfermedades cardiovasculares.



(I)

FIG. 1A

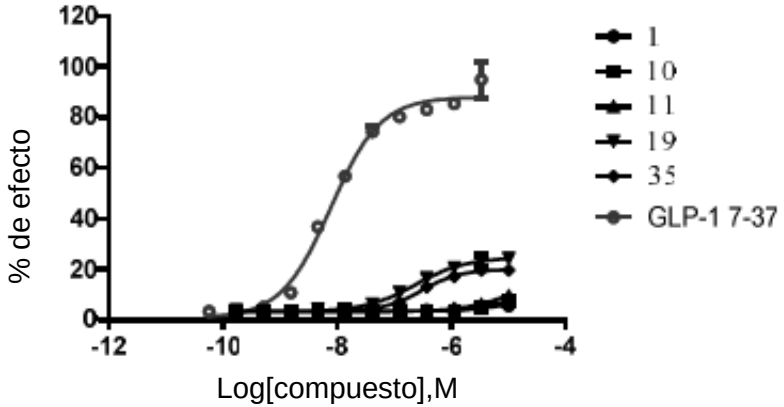
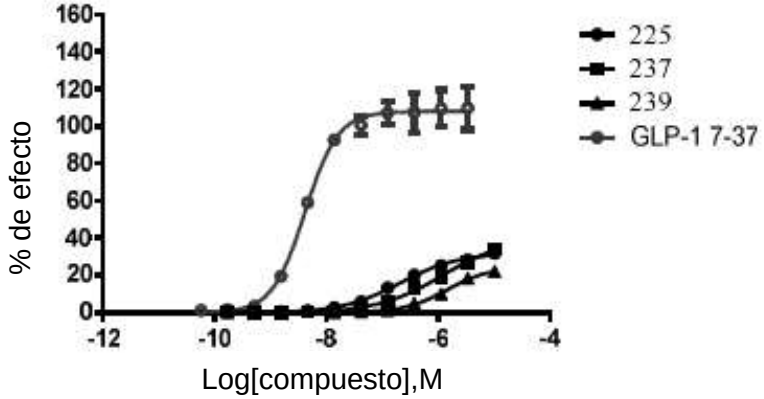

% de efecto
120
100
80
60
40
20
0
-12
-10
-8
-6
-4
Log[compuesto],M
1
10
11
19
35
GLP-1 7-37

FIG. 1B


% de efecto
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-12
-10
-8
-6
-4
Log[compuesto],M
225
237
239
GLP-1 7-37

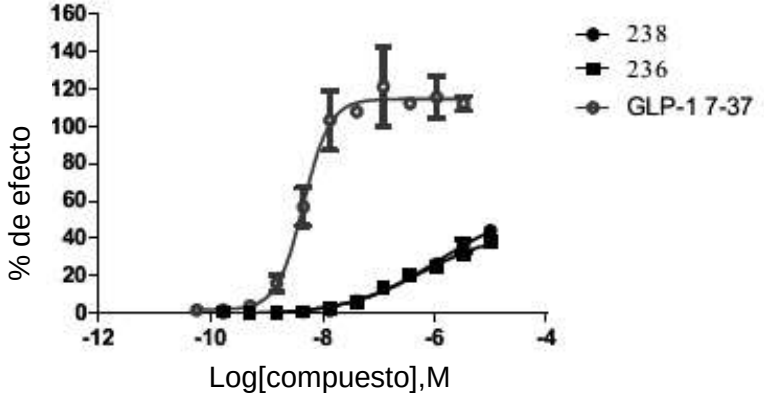
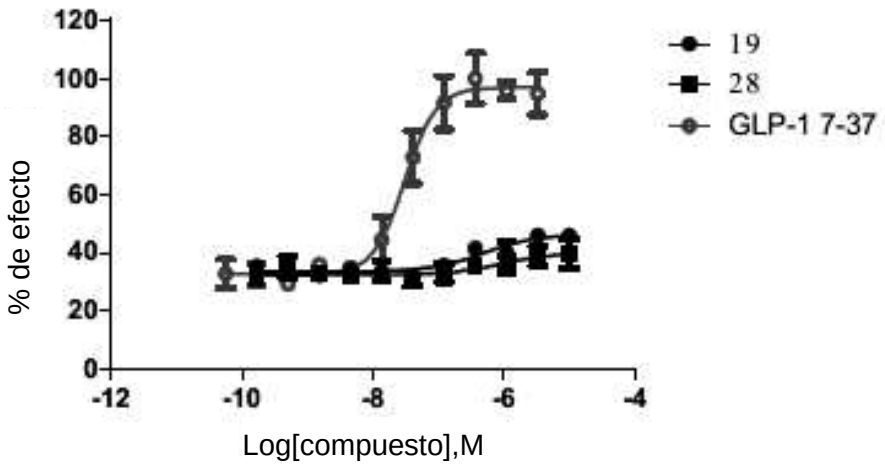

% de efecto
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-12
-10
-8
-6
-4
Log[compuesto],M
238
236
GLP-1 7-37

FIG. 2A


120
100
80
60
40
20
0
% de efecto
-12
-10
-8
-6
-4
Log[compuesto],M
19
28
GLP-1 7-37

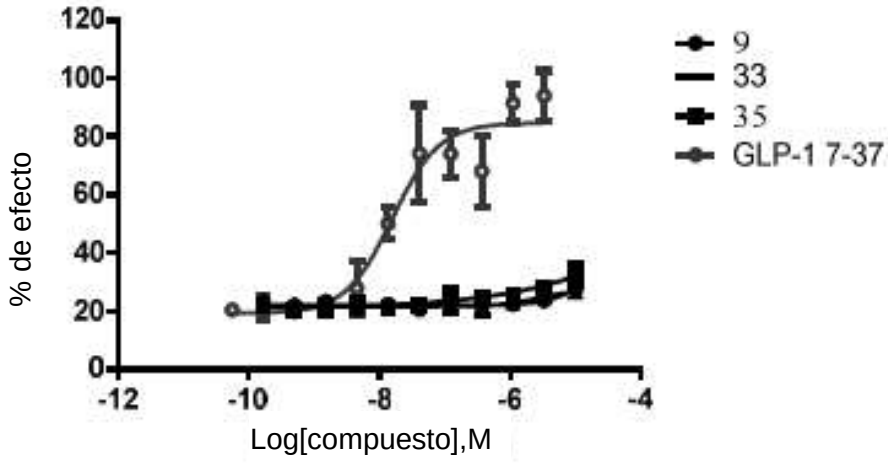
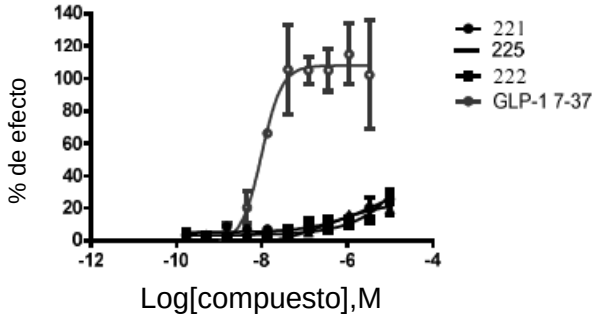
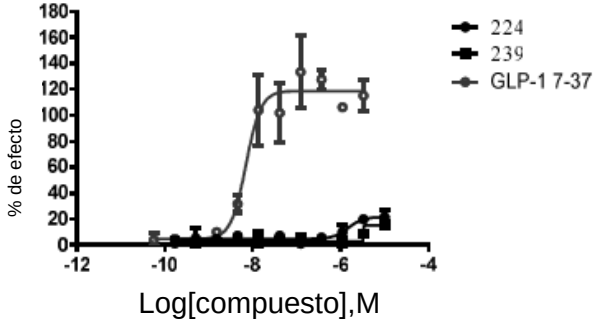

120
100
80
60
40
20
0
% de efecto
-12
-10
-8
-6
-4
Log[compuesto],M
9
33
35
GLP-1 7-37

FIG. 2B


140
120
100
80
60
40
20
0
% de efecto
-12
-10
-8
-6
-4
Log[compuesto],M
221
225
222
GLP-1 7-37


180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
% de efecto
-12
-10
-8
-6
-4
Log[compuesto],M
224
239
GLP-1 7-37

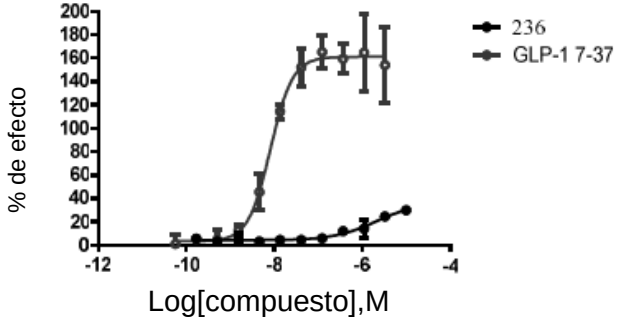
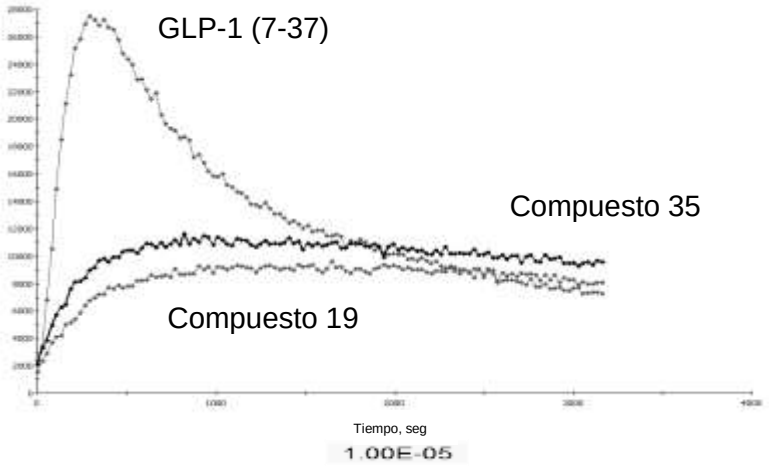
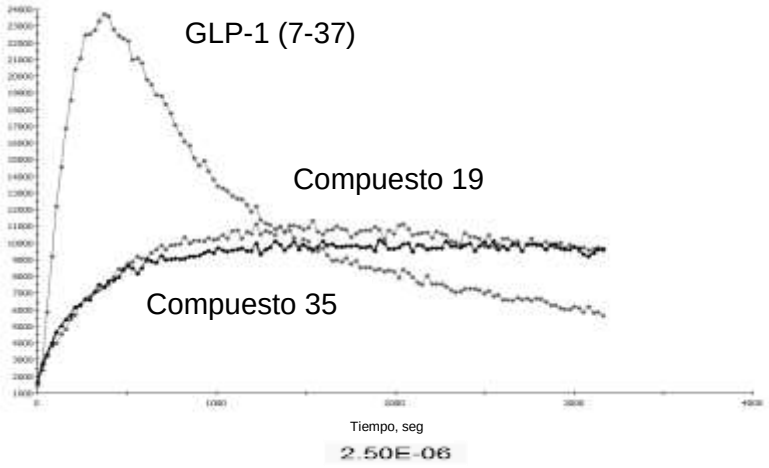
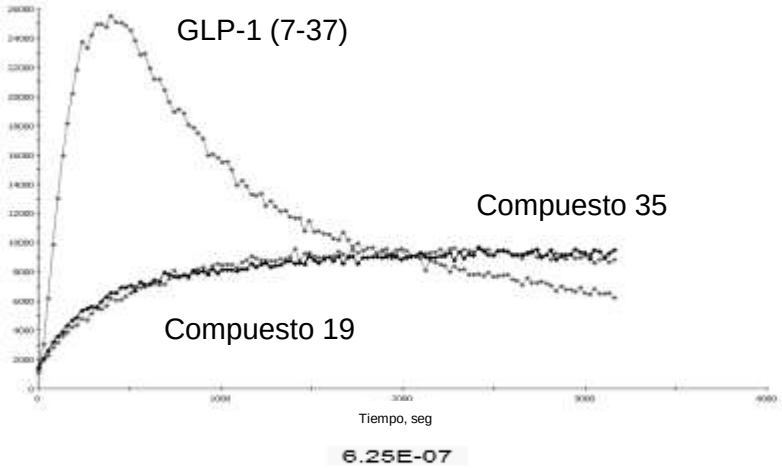

200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
% de efecto
-12
-10
-8
-6
-4
Log[compuesto],M
236
GLP-1 7-37

FIG. 3


GLP-1 (7-37)
Compuesto 35
Compuesto 19
Tiempo, seg
1.00E-05


GLP-1 (7-37)
Compuesto 19
Compuesto 35
Tiempo, seg
2.50E-06


GLP-1 (7-37)
Compuesto 35
Compuesto 19
Tiempo, seg
6.25E-07

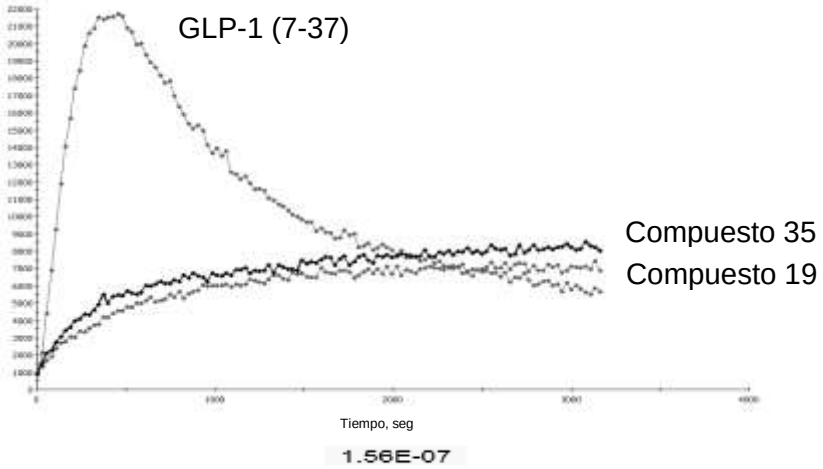

GLP-1 (7-37)
Compuesto 35
Compuesto 19
Tiempo, seg
1.56E-07

FIG. 4

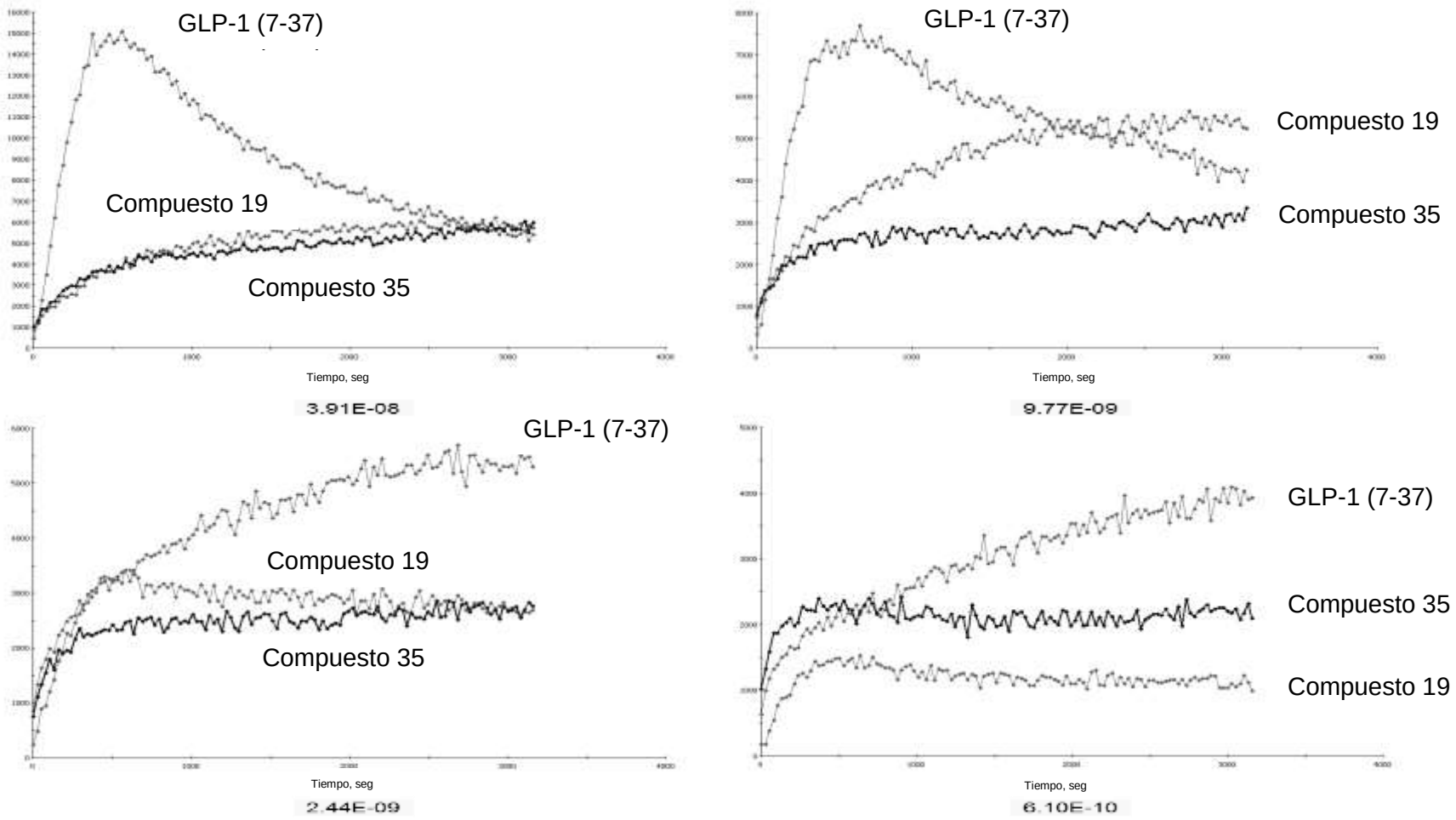

GLP-1 (7-37)
Compuesto 19
Compuesto 35
Tiempo, seg
3.91E-08
GLP-1 (7-37)
Compuesto 19
Compuesto 35
Tiempo, seg
9.77E-09
GLP-1 (7-37)
Compuesto 19
Compuesto 35
Tiempo, seg
2.44E-09
GLP-1 (7-37)
Compuesto 35
Compuesto 19
Tiempo, seg
6.10E-10

FIG. 5A

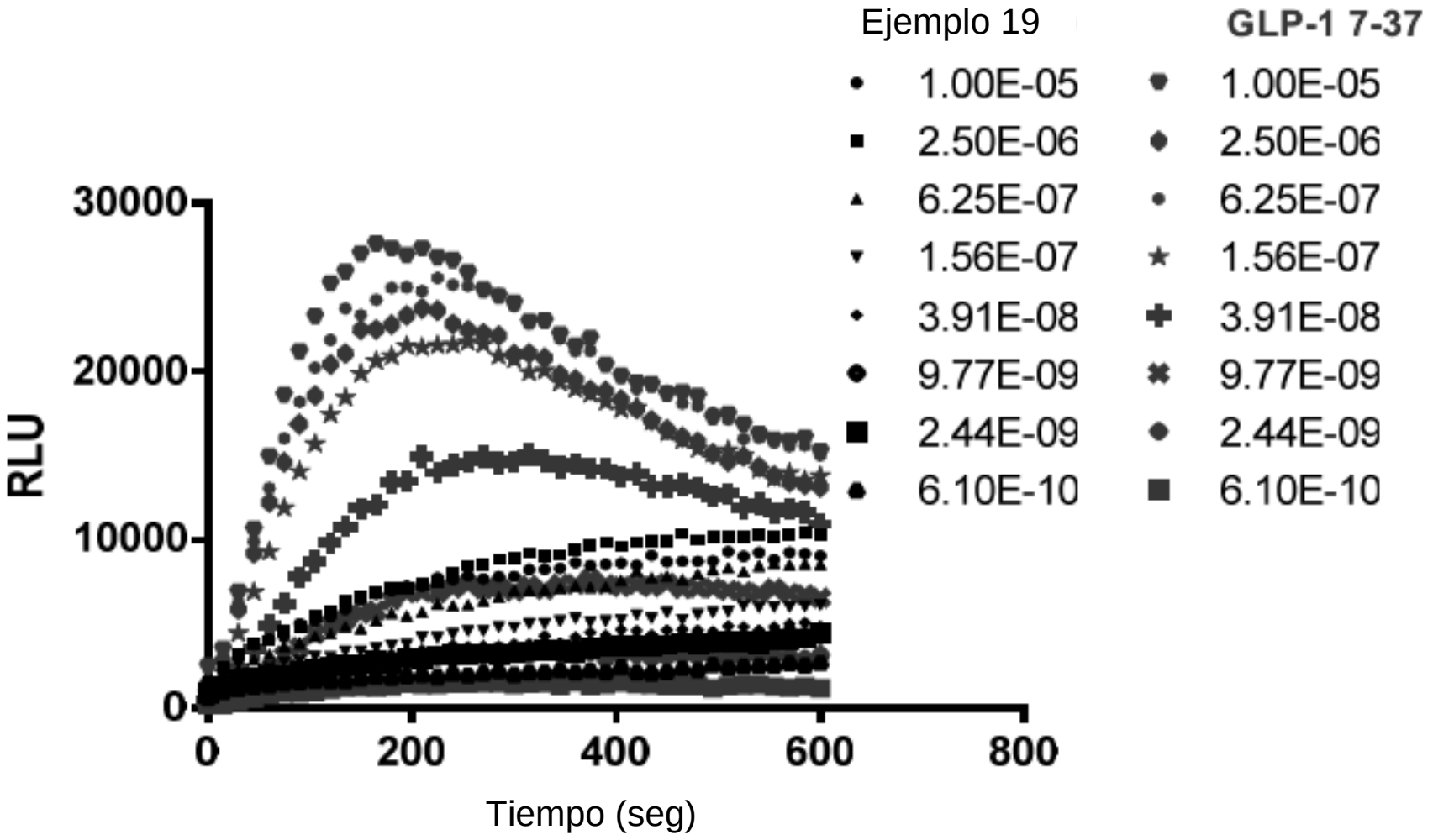

Ejemplo 19
GLP-1 7-37
1.00E-05
2.50E-06
6.25E-07
1.56E-07
3.91E-08
9.77E-09
2.44E-09
6.10E-10
1.00E-05
2.50E-06
6.25E-07
1.56E-07
3.91E-08
9.77E-09
2.44E-09
6.10E-10
RLU
30000
20000
10000
0
0
200
400
600
800
Tiempo (seg)

FIG. 5B

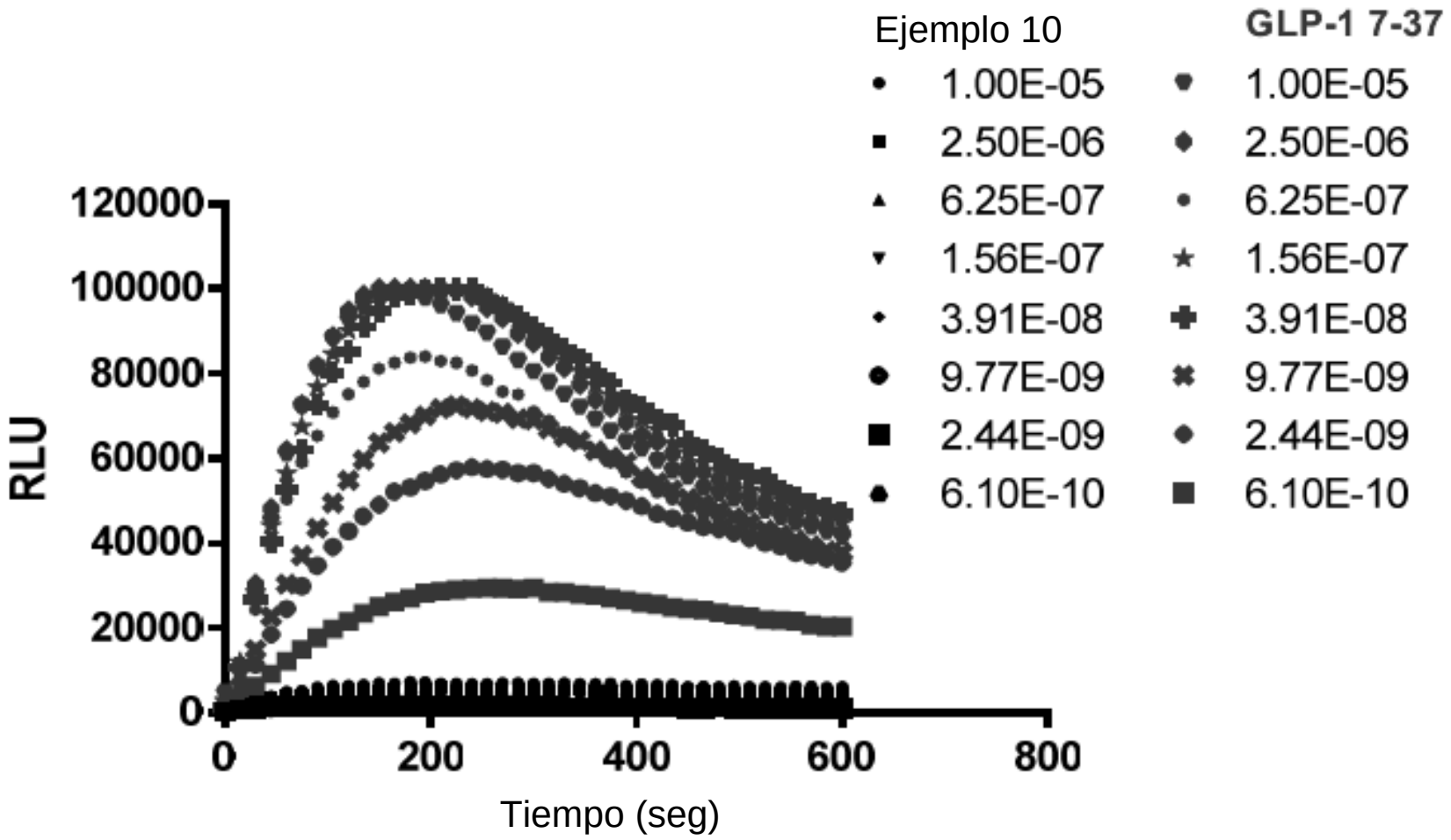

Ejemplo 10
GLP-1 7-37
1.00E-05
2.50E-06
6.25E-07
1.56E-07
3.91E-08
9.77E-09
2.44E-09
6.10E-10
1.00E-05
2.50E-06
6.25E-07
1.56E-07
3.91E-08
9.77E-09
2.44E-09
6.10E-10
RLU
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
0
200
400
600
800
Tiempo (seg)

FIG. 5C

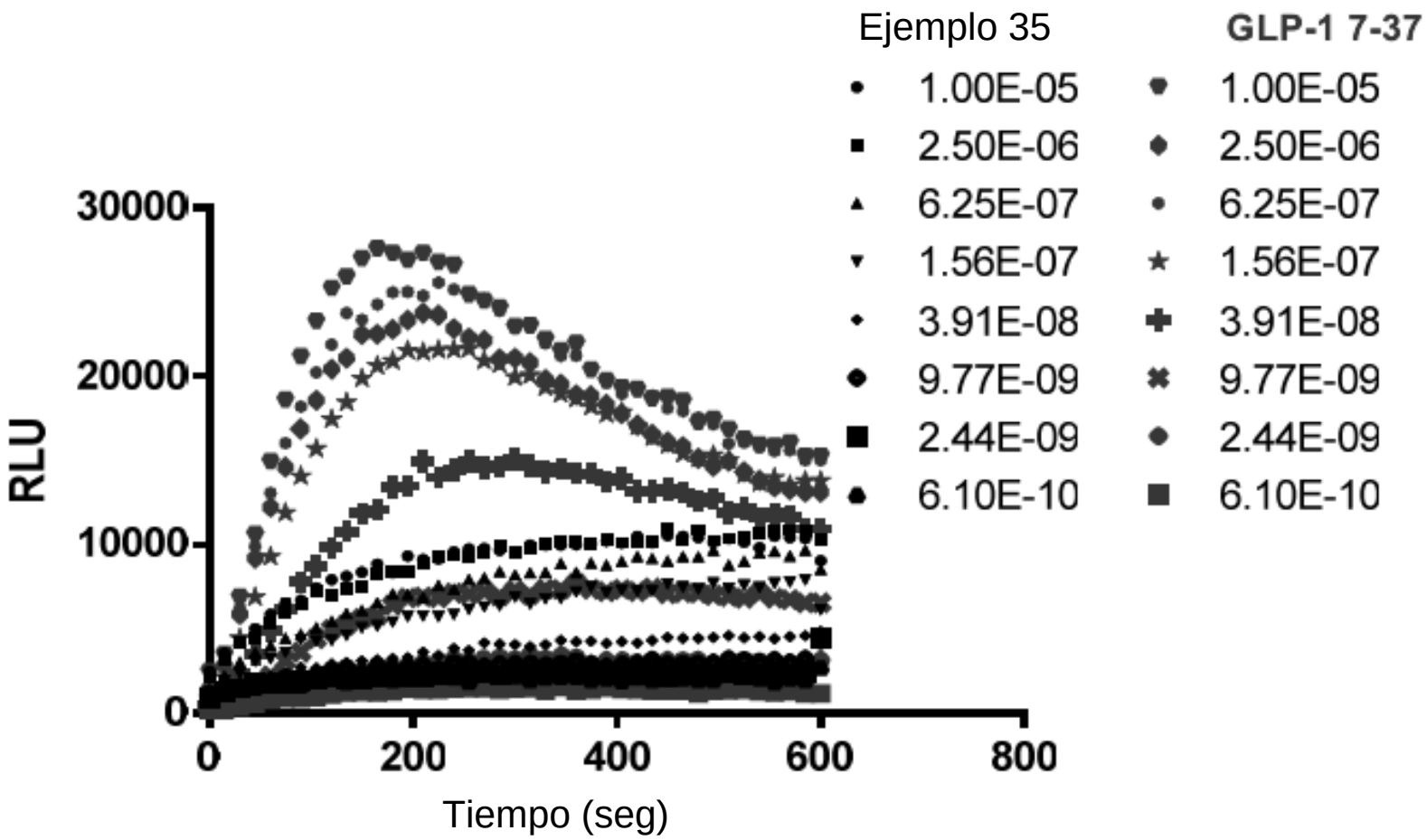

Ejemplo 35
GLP-1 7-37
1.00E-05
2.50E-06
6.25E-07
1.56E-07
3.91E-08
9.77E-09
2.44E-09
6.10E-10
1.00E-05
2.50E-06
6.25E-07
1.56E-07
3.91E-08
9.77E-09
2.44E-09
6.10E-10
30000
20000
10000
0
RLU
0
200
400
600
800
Tiempo (seg)

FIG. 6

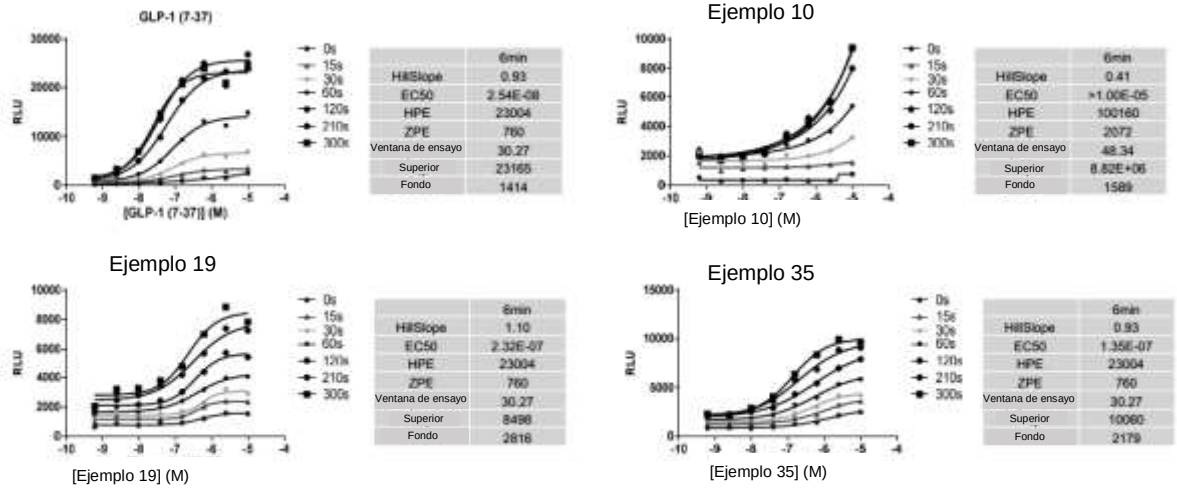

GLP-1 (7-37)
RLU
[GLP-1 (7-37)] (M)
0s
15s
30s
60s
120s
210s
300s
6min
HillSlope 0.93
EC50 2.54E-08
HPE 23004
ZPE 760
Ventana de ensayo 30.27
Superior 23165
Fondo 1414
Ejemplo 10
[Ejemplo 10] (M)
HillSlope 0.41
EC50 >1.00E-05
HPE 100160
ZPE 2072
Ventana de ensayo 48.34
Superior 8.82E+06
Fondo 1589
Ejemplo 19
[Ejemplo 19] (M)
HillSlope 1.10
EC50 2.32E-07
HPE 23004
ZPE 760
Ventana de ensayo 30.27
Superior 8498
Fondo 2816
Ejemplo 35
[Ejemplo 35] (M)
HillSlope 0.93
EC50 1.35E-07
HPE 23004
ZPE 760
Ventana de ensayo 30.27
Superior 10060
Fondo 2179

FIG. 7A

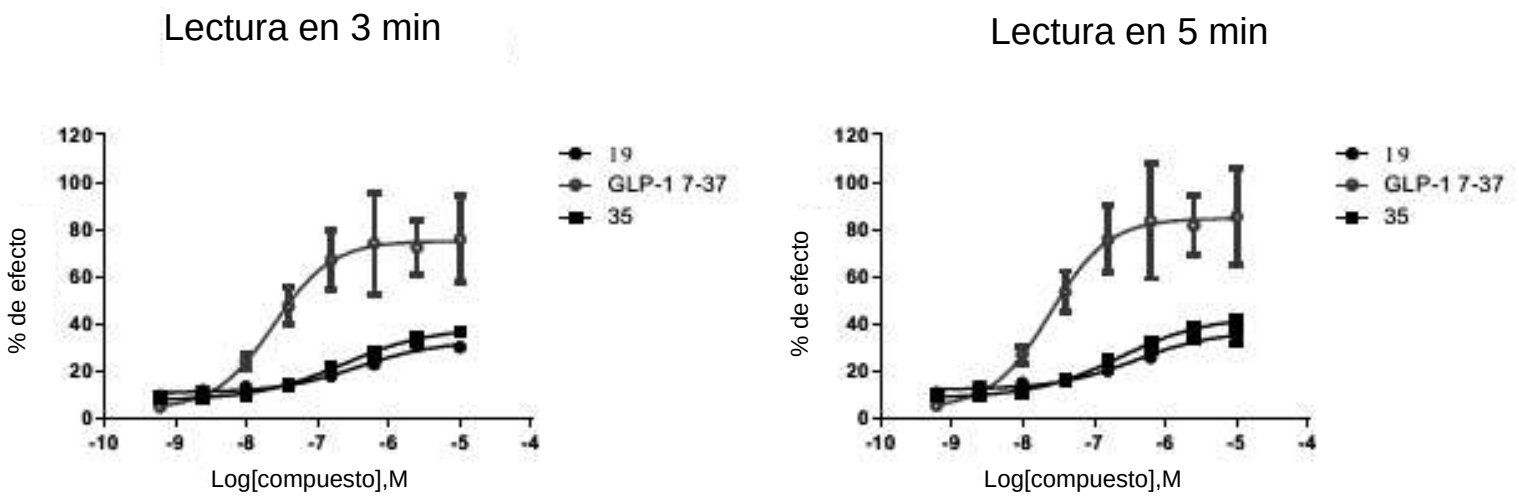

Lectura en 3 min
Lectura en 5 min
% de efecto
Log[compuesto],M
19
GLP-1 7-37
35

FIG. 7B

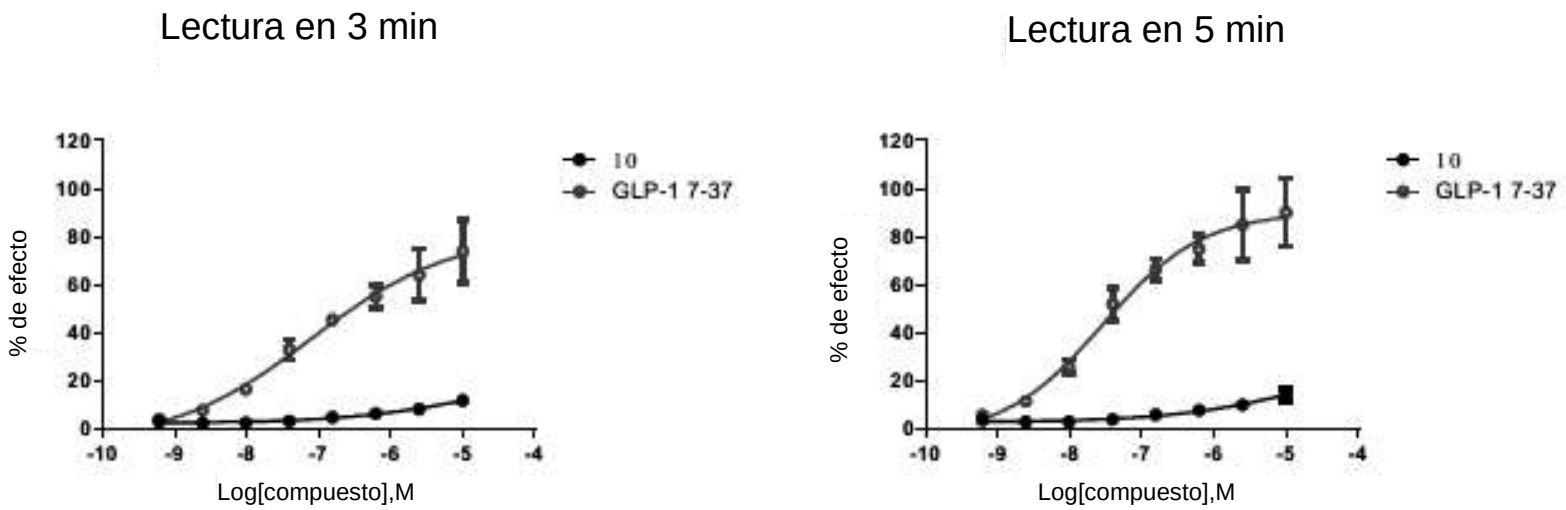

Lectura en 3 min
Lectura en 5 min
% de efecto
Log[compuesto],M
10
GLP-1 7-37

FIG. 8A

Perfiles de concentración en plasma-tiempo media del compuesto 19 después de la dosis PO en monos Cynomolgus machos (N = 3/punto en el tiempo)

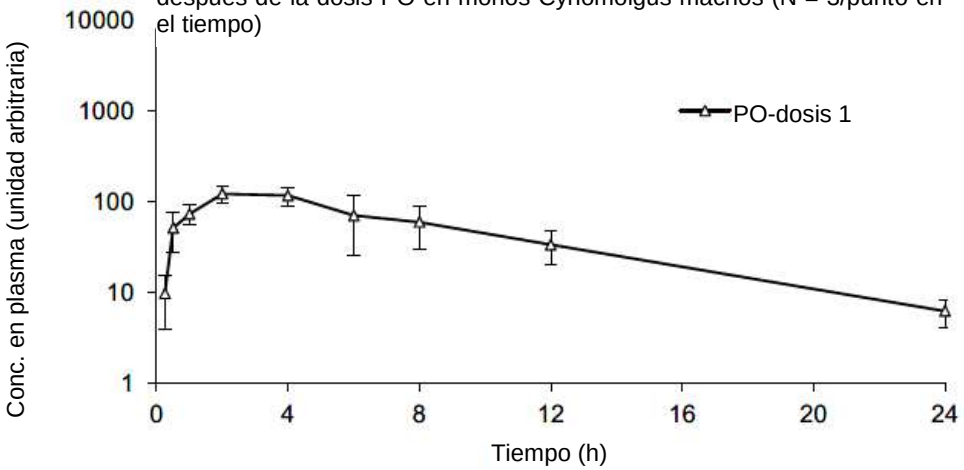


FIG. 8B

Perfiles de concentración en plasma-tiempo media del compuesto 28 después de la dosis PO en monos Cynomolgus machos (N = 3/punto en el tiempo)

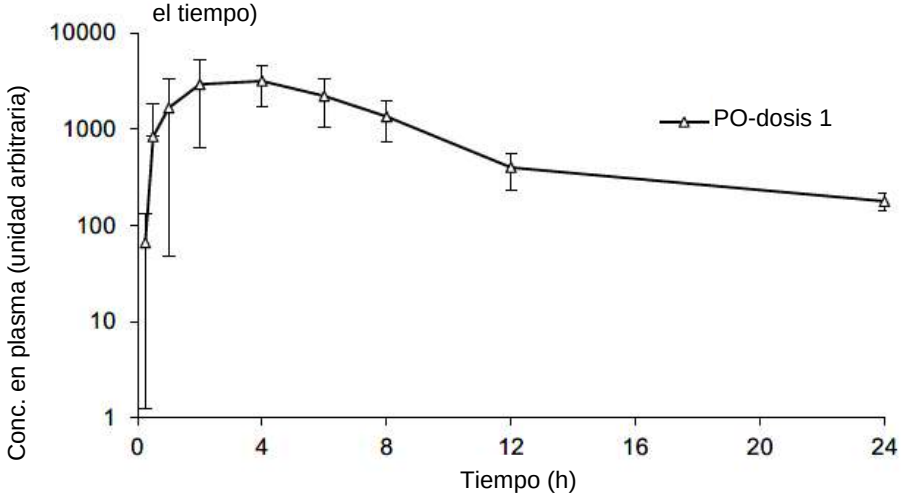


FIG. 8C

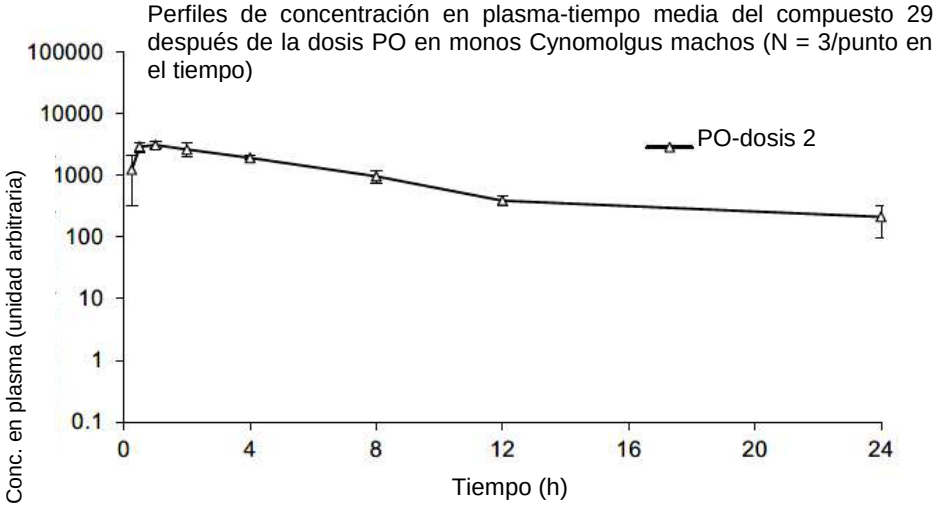

Perfiles de concentración en plasma-tiempo media del compuesto 29 después de la dosis PO en monos Cynomolgus machos (N = 3/punto en el tiempo)
PO-dosis 2
Conc. en plasma (unidad arbitraria)
100000
10000
1000
100
10
1
0.1
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

FIG. 8D

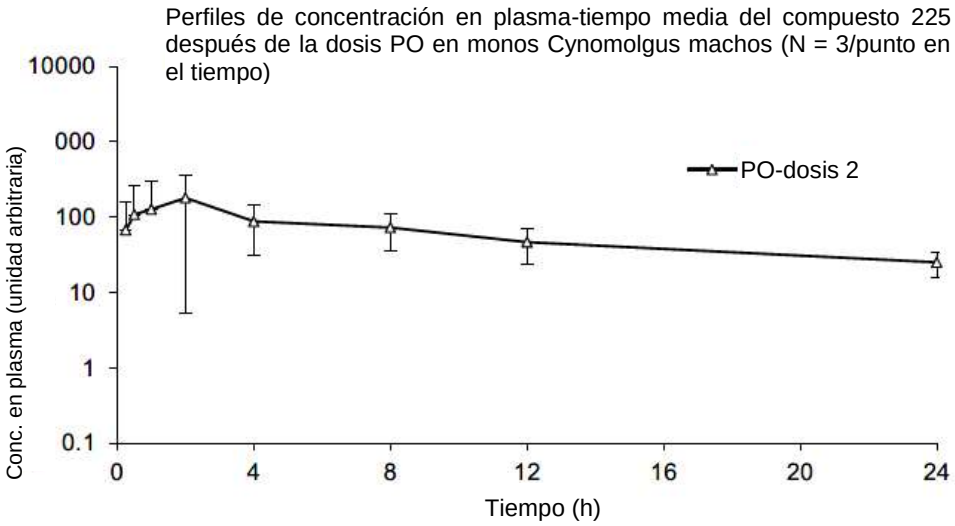

Perfiles de concentración en plasma-tiempo media del compuesto 225 después de la dosis PO en monos Cynomolgus machos (N = 3/punto en el tiempo)
PO-dosis 2
Conc. en plasma (unidad arbitraria)
10000
000
100
10
1
0.1
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

FIG. 8E

Perfiles de concentración en plasma-tiempo media del compuesto 19 después de la dosis PO en monos Cynomolgus machos (N = 3/punto en el tiempo)

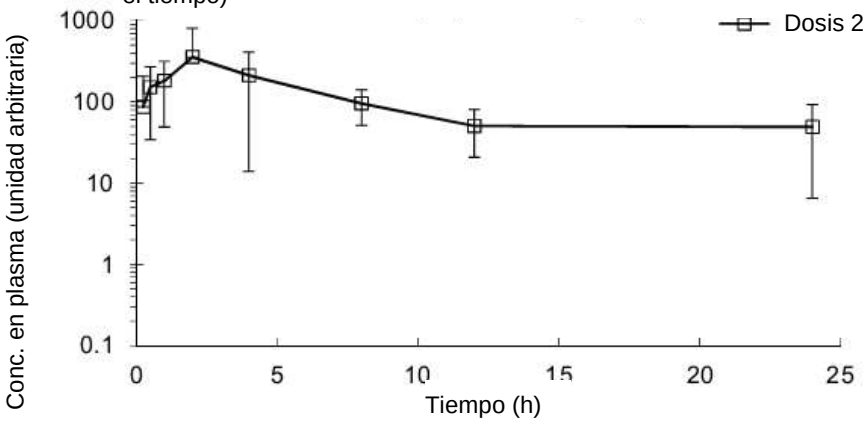


FIG. 8F

Perfiles de concentración en plasma-tiempo media del compuesto de control después de la dosis PO en monos Cynomolgus machos (N = 3/punto en el tiempo)

