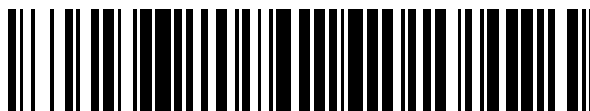


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 489**

51 Int. Cl.:

C07D 239/22 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/527 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2013 E 13700017 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2800742**

54 Título: **1,4-dihidropirimidinas 4,4-disustituidas y el uso de las mismas como medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B**

30 Prioridad:

06.01.2012 EP 12150384
08.05.2012 EP 12167065

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.09.2016

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

VANDYCK, KOEN;
HACHÉ, GEERWIN YVONNE PAUL;
ROMBOUTS, GEERT;
VERSCHUEREN, WIM GASTON y
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 581 489 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

1,4-dihidropirimidinas 4,4-disustituidas y el uso de las mismas como medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B

Campo técnico Título

- 5 1,4-dihidropirimidinas 4,4-disustituidas y el uso de las mismas como medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B

Técnica de Antecedentes

10 El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus de ADN parcialmente de doble cadena (ADNds), con envoltura, de la familia Hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). Su genoma contiene 4 marcos de lectura solapantes: el gen del pre-núcleo/núcleo; el gen polimerasa; los genes L, M y S que codifican las 3 proteínas de la envoltura; y el gen X.

15 Tras la infección, el genoma del ADN parcialmente de doble cadena (ADN circular relajado; ADNrc) se convierte en un ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de la célula huésped y los ARNms virales se transcriben. Una vez encapsidado, el ARN pre-genómico (ARNpg), que también codifica para la proteína del núcleo y Pol, sirve como molde para la transcripción inversa, que regenera el genoma del ADNds parcialmente ds (ADNrc) en la nucleocápside.

20 El VHB ha provocado epidemias en partes de Asia y África, y es endémico en China. El VHB ha infectado aproximadamente 2 billones de personas en todo el mundo, de las cuales aproximadamente 350 millones de personas han desarrollado infecciones crónicas. El virus provoca la enfermedad hepatitis B y la infección crónica se correlaciona con un riesgo fuertemente incrementado de desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La transmisión del virus de la hepatitis B resulta de la exposición a sangre o fluidos corporales infecciosos, mientras que el ADN viral se ha detectado en la saliva, lágrimas y la orina de portadores crónicos con alta titulación de ADN en el suero.

25 Existe una vacuna eficaz y bien tolerada, pero las opciones de tratamiento directo se limitan actualmente a interferón y a los siguientes antivirales; tenofovir, lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina. El interferón es costoso y con frecuencia no se tolera bien, y los nucleósidos han demostrado seleccionar mutantes resistentes.

Los rastreos de fármacos han identificado heteroarildihidropirimidinas (HAPs) como una clase de inhibidores del VHB en los cultivos de tejidos y modelos de animales, eficaces a concentraciones nanomolares (Weber et al., Antiviral Res. 54:69-78). La investigación adicional ha demostrado que las HAPs fijan como objetivo Cp (Deres et al, Science 299:893-896), haciendo inadecuado el ensamblaje de la cápside a concentraciones de fármaco más altas.

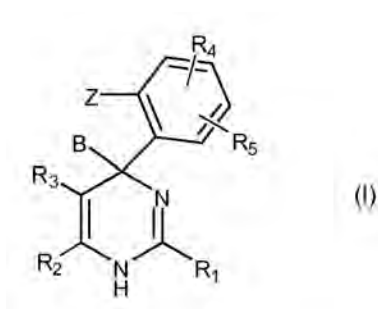
30 Un cierto número de patentes y solicitudes de patente describen compuestos con actividad inhibidora del VHB, en particular derivados de dihidropirimidina, incluyendo los documentos WO00/058302, WO01/68642 y WO2010/069147.

35 Entre los problemas con los que se pueden topar los antivirales directos contra el VHB se encuentran la toxicidad, mutagenicidad, la falta de selectividad, una eficacia deficiente, deficiente biodisponibilidad, racemización de centros quirales y la dificultad de la síntesis.

Existe una necesidad de inhibidores del VHB que pueden superar al menos uno de estos inconvenientes.

Descripción de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos, que pueden ser representados por la fórmula I:



incluyendo cualesquiera posibles estereoisómeros o formas tautoméricas de los mismos, en donde:

B se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

5 Z se selecciona de H o halógeno;

o B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 4-7 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, oxo, OH y halógeno;

10 R₁ se selecciona entre el grupo que comprende heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno y alquilo C₁-C₃;

R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;

R₃ se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₃-carbonilo y C≡N;

R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente, del grupo que comprende H, metilo y halógeno;

R₆ es alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más flúoro;

15 R₇ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C₃-7, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización,

B se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

20 Z se selecciona de H o halógeno;

o B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 4-7 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, oxo, y halógeno;

25 R₁ se selecciona entre el grupo que comprende heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno y alquilo C₁-C₃;

R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;

R₃ se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₃-carbonilo, y C≡N;

R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente, del grupo que comprende H y halógeno;

R₆ es alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

y R₇ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C₃₋₇, ciclopropilo y CF₃.

- 5 En un grupo particular de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención, B se selecciona del grupo que comprende alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

Z se selecciona de H o halógeno;

o B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en donde el anillo de 4-7 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃;

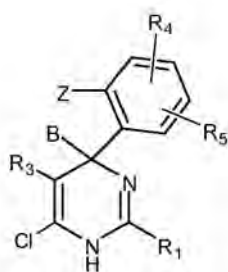
- 10 R₁ se selecciona entre el grupo que comprende heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o más átomos de halógeno;

La invención se refiere, además, a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 15 La invención también se refiere a los compuestos de fórmula I para uso como un medicamento, preferiblemente para uso en la prevención o el tratamiento de una infección por VHB en un mamífero.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula I, y otro inhibidor del VHB.

En aún otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula V



en donde B, Z, R₁, R₃, R₄ y R₅ se definen como anteriormente.

- 20 La invención se refiere, además, al uso de un compuesto de fórmula V en la síntesis de un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Definiciones

- 25 El término "alquilo C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n + 1}, en la que n es un número que oscila entre 1 y 3. En el caso de que alquilo C₁₋₃ se acople a un radical adicional, se refiere a una Fórmula C_nH_{2n}. Grupos alquilo C₁₋₃ comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₃ incluye todos los grupos alquilo, lineales o ramificados, con entre 1 y 3 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo.

- 30 El término "alqueno C₂₋₄" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal y ramificada, que tienen de 2 a 4 átomos de carbono que contienen al menos un doble enlace tales como, por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo y similares.

El término "alquiloxi C₁₋₃" o alcoxi C₁₋₃ como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula -OR^c, en donde R^c es alquilo C₁₋₃. Ejemplos no limitantes de alquiloxi C₁₋₃ adecuado incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi e isopropiloxi.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, el término carbonilo, o "(= O)" u "oxo" forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono. Cabe señalar que un átomo sólo puede estar sustituido con un grupo oxo cuando la valencia del átomo de ese átomo así lo permita.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "heterocicloalquilo C₃₋₇" significa un grupo hidrocarbonado saturado cíclico tal como se define para "heterocicloalquilo C₃₋₇" en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en particular de N y O. Ejemplos de heterocicloalquilo C₃₋₇ incluyen tetrahydro-2H-piraniilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

15 El término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno, y uno o más heteroátomos, preferiblemente, de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de la invención, un grupo heteroarilo necesita solamente tener algún grado de carácter aromático. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo e oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, un grupo heteroarilo es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende de 2 a 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos, al que se alude en esta memoria como "heteroarilo (C₂-C₅)".

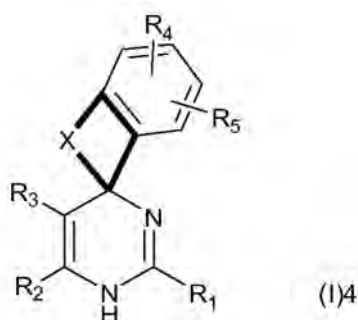
20 Debe tenerse en cuenta que pueden existir diferentes isómeros de los diversos heterociclos dentro de las definiciones tal como se utiliza en toda la memoria. Por ejemplo, pirrolilo puede ser 1H-pirrolilo o 2H-pirrolilo.

El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo o yodo.

25 También hay que señalar que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier parte de dicho resto con tal de que sea químicamente estable. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

30 La expresión "*B y Z junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 4-7 miembros*" indica que B y Z juntos forman un puente que consiste en 1, 2, 3 ó 4 átomos. B y Z pueden representar juntos un átomo. B y Z pueden estar acoplados a través de un enlace saturado o insaturado, directo, o B y Z pueden estar acoplados a través de 1 ó 2 átomos adicionales a través de enlaces saturados o insaturados. Gráficamente, esto se representa abajo por las siguientes fórmulas estructurales (I)4, (I)5, (I)6 y (I)7, en donde R₁-R₅ tienen el significado como se define en la presente solicitud y X, B y Z representan un carbono o heteroátomo, preferiblemente carbono u oxígeno:

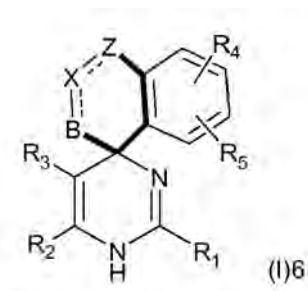
Para un anillo de 4 miembros:



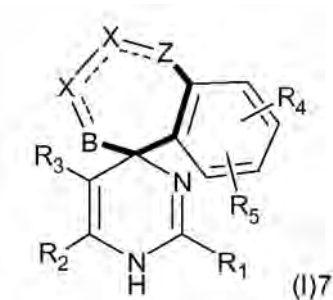
Para un anillo de 5 miembros:



Para un anillo de 6 miembros:



Y para un anillo de 7 miembros:



5

Quando cualquier variable (p. ej., halógeno o alquilo C₁₋₄) aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

10 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el ion conjugado es farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso las sales que tienen un ion conjugado farmacéuticamente inaceptable, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable de fórmula (I). Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

15 Las formas de sales por adición farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente tolerables que los compuestos de la presente invención son capaces de formar se pueden preparar convenientemente utilizando los ácidos apropiados tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico; hemisulfúrico, nítrico; fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, aspártico, dodecil-sulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y ácidos similares.

20 Inversamente, dichas formas de sal por adición de ácidos se pueden convertir, mediante tratamiento con una base apropiada, en la forma de base libre.

El término "sales" también comprende los hidratos y las formas por adición de disolventes que los compuestos de la presente invención son capaces de formar. Ejemplos de tales formas son p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

5 Los presentes compuestos pueden existir también en sus formas tautoméricas. Por ejemplo, formas tautoméricas de grupos amida (-C(=O)-NH-) son iminoalcoholes (-C(OH)=N-). Se pretende que las formas tautoméricas, aunque no se indica explícitamente en las fórmulas estructurales representadas en esta memoria, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

10 La expresión formas estereoquímicamente isoméricas de compuestos de la presente invención, tal como se utiliza anteriormente en esta memoria, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que los compuestos de la presente invención puede poseer. A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención tanto en forma pura o en mezcla unos
15 con otros están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

20 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios como se menciona en esta memoria se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puros" se refiere a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso de estereoisomérico de al menos 80% (es decir, mínimo 90% de un isómero y máximo 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y lo más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones "enantioméricamente puros" y
25 "diastereoméricamente puros" deben entenderse de manera similar, pero entonces teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

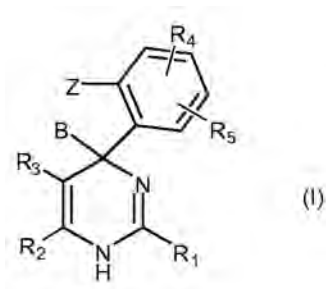
30 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción ocurra de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos
35 emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado por métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej., cromatografía en columna.

40 La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

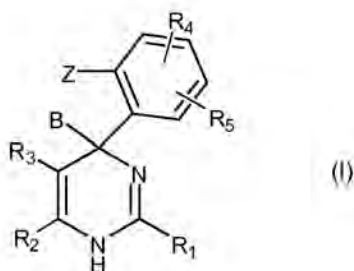
Descripción detallada de la invención

45 Siempre que se utilice en lo sucesivo en esta memoria, la expresión "compuestos de fórmula (I)",



o "los presentes compuestos" o una expresión similar se entiende que incluye los compuestos de fórmula general (I), sales, formas estereoisoméricas y mezclas racémicas o cualquier subgrupo de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos, que pueden ser representados por la fórmula I:



5

incluyendo cualesquiera posibles estereoisómeros o formas tautoméricas de los mismos, en donde:

B se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

Z se selecciona de H o halógeno;

- 10 o B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 4-7 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, oxo, OH y halógeno;

R₁ se selecciona entre el grupo que comprende heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno y alquilo C₁-C₃;

- 15 R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;

R₃ se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₃-carbonilo, y C≡N;

R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente, del grupo que comprende H, metilo y halógeno;

R₆ es alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más flúoro;

R₇ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C₃₋₇, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Un subgrupo interesante de compuestos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I),

incluyendo cualesquiera estereoisómeros o formas tautoméricas posibles de los mismos, en donde:

B se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

Z se selecciona de H o halógeno;

- 5 o B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 4-7 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃;

R₁ se selecciona entre el grupo que comprende heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o más átomos de halógeno;

R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;

- 10 R₃ se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₃-carbonilo, y C≡N;

R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente, del grupo que comprende H y halógeno;

R₆ es alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con fluoro;

R₇ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C₃₋₇, ciclopropilo y CF₃.

- 15 Otro subgrupo interesante de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I), en que

B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, oxo y halógeno;

R₁ es heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 o más átomos de halógeno;

- 20 R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;

R₃ se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₃-carbonilo, y C≡N;

R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente, del grupo que comprende H y halógeno;

R₆ es alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con fluoro;

R₇ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C₃₋₇, ciclopropilo y CF₃.

- 25 En una realización de este subgrupo, B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 5-6 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃.

- 30 Un grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde el heteroarilo de R₁ comprende un átomo de nitrógeno adyacente al carbono unido a la 1,4-dihidropirimidina 4,4-disustituida (p. ej., R₁ es 2-piridinilo o 2-tiazolilo).

Otro grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde - R₆-R₇ representa metilo.

Un subgrupo interesante de los compuestos de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) o subgrupos de los mismos, en donde se aplica cualquier combinación de las siguientes restricciones:

- 35 B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes CH₃ o fluoro;

R₁ se selecciona entre piridinilo o tiazolilo;

R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;

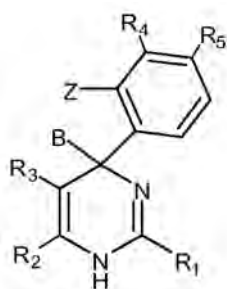
R₃ es alquiloxi C₁ o C₂-carbonilo, preferiblemente alquiloxi C₁-carbonilo;

R₆ es CH₂

5 R₇ se selecciona de hidrógeno, morfolinilo o piperidinilo;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de entre el grupo H y fluoro.

Un subgrupo preferido de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula la



(Ia),

incluyendo cualesquiera posibles estereoisómeros o formas tautoméricas de los mismos, en donde:

10 B se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

Z se selecciona de H o halógeno;

15 o B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 4-7 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, oxo y halógeno;

R₁ se selecciona entre el grupo que comprende heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno y alquilo C₁-C₃;

R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;

R₃ se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₃-carbonilo, y C≡N;

20 R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente, del grupo que comprende H y halógeno;

R₆ es alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con fluoro;

R₇ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C₃-7, ciclopropilo y CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Un subgrupo interesante de compuestos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (Ia),

incluyendo cualesquiera posibles estereoisómeros o formas tautoméricas de los mismos, en donde:

B se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

Z se selecciona de H o halógeno;

- 5 o B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 4-7 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃;

R₁ se selecciona entre el grupo que comprende heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o más átomos de halógeno;

- 10 R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;

R₃ se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₃-carbonilo, y C≡N;

R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente, del grupo que comprende H y halógeno;

R₆ es alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con fluoro;

R₇ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C₃₋₇, ciclopropilo y CF₃;

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Un subgrupo interesante de compuestos de fórmula (Ia) son los compuestos de fórmula (Ia), en que:

B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃;

- 20 R₁ es heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 o más átomos de halógeno;

R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N y CF₃;

R₃ se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₃-carbonilo, y C≡N;

R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente, del grupo que comprende H y halógeno;

R₆ es alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con fluoro;

- 25 R₇ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C₃₋₇ o CF₃.

En una realización de este subgrupo, B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 5-6 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃.

- 30 Un grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (Ia) en donde el heteroarilo de R₁ comprende un átomo de nitrógeno adyacente al carbono unido a la 1,4-dihidropirimidina 4,4-disustituida (p. ej., R₁ es 2-piridinilo o 2-tiazolilo).

Otro grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (Ia), en donde - R₆-R₇ representa metilo.

Un subgrupo interesante de los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos compuestos de fórmula (Ia) o subgrupos de los mismos, en donde se aplica cualquier combinación de las siguientes restricciones:

B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes CH₃ o fluoro;

5 R₁ se selecciona entre piridinilo o tiazolilo;

R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;

R₃ es alquiloxi C₁ o C₂-carbonilo, preferiblemente alquiloxi C₁-carbonilo;

R₆ es CH₂

R₇ se selecciona de hidrógeno, morfolinilo o piperidinilo;

10 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de entre el grupo H y fluoro.

Los más preferidos son los compuestos que se muestran en la tabla 1.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I tal como se especifica en esta memoria, incluyendo los compuestos adicionales de Fórmula (I) en donde R₁ es S-metilo, y un soporte farmacéuticamente aceptable. Una cantidad profilácticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para prevenir la infección por el VHB en sujetos en riesgo de ser infectados. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para estabilizar la infección por VHB, para reducir la infección por VHB o para erradicar la infección por VHB, en los sujetos infectados. Todavía en un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica tal como se especifica en esta memoria, que comprende mezclar íntimamente un soporte farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, incluir los compuestos adicionales de Fórmula (I) en donde R₁ es S-metilo, tal como se especifica en esta memoria.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos adicionales de Fórmula (I) en donde R₁ es S-metilo, o cualquier subgrupo de los mismos, pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para fármacos de administración sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal por adición como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un soporte farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente para la administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o soportes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean soportes farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el soporte comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar disoluciones inyectables, en las que el soporte comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el soporte comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por inhalación oral o insuflación en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco utilizando cualquier sistema de administración conocido en la técnica.

5 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o recubiertas), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

10 Los compuestos de fórmula I, que incluyen los compuestos adicionales de Fórmula (I) en donde R_1 es S-metilo, son activos como inhibidores del ciclo de replicación del VHB y se pueden utilizar en el tratamiento y la profilaxis de la infección por VHB o enfermedades asociadas con el VHB. Estos últimos incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que conduce a cirrosis, enfermedad hepática en fase terminal y carcinoma hepatocelular.

15 Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-VHB, los compuestos de fórmula I, incluyendo los compuestos adicionales de Fórmula (I) en donde R_1 es S-metilo, o cualquier subgrupo de los mismos, son útiles en la inhibición del ciclo de replicación del VHB, en particular en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados con el VHB, y para la profilaxis de infecciones por VHB. La presente invención se refiere, además, a un compuesto para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, infectado por el VHB, o que está en riesgo de infección por el VHB, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
20 fórmula I, incluyendo los compuestos adicionales de fórmula (I) en donde R_1 es S-metilo.

Los compuestos de fórmula I, tal como se especifican en esta memoria, incluyendo los compuestos adicionales de Fórmula (I), en donde R_1 es S-metilo, pueden, por lo tanto, ser utilizados como un medicamento, en particular como un medicamento para tratar o prevenir una infección por el VHB. Dicho uso como medicamento o método de
25 tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados por el VHB o para sujetos susceptibles a la infección por el VHB de una cantidad eficaz para combatir las condiciones asociadas con la infección por el VHB o una cantidad eficaz para prevenir la infección por el VHB.

La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección por el VHB.

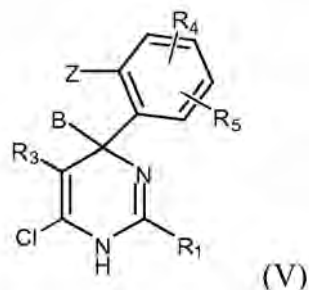
30 En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz antiviral sería de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg, o aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contiene aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg, o
35 aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La presente invención también se refiere a combinaciones de un compuesto de fórmula (I), incluyendo los compuestos adicionales de Fórmula (I) en donde R_1 es S-metilo, o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se especifica en esta memoria con otros agentes anti-HBV. El término "combinación" puede referirse a un producto o kit que contiene (a) un compuesto de fórmula I, incluyendo los compuestos adicionales de Fórmula (I) en donde R_1 es
40 S-metilo, tal como se especifica anteriormente, y (b) al menos otro compuesto capaz de tratar la infección por el VHB (en adelante designado como agente anti-VHB), como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por el VHB.

En una realización, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), incluyendo los compuestos adicionales de Fórmula (I) en donde R_1 es S-metilo o cualquier subgrupo de los mismos con al menos un agente anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de
45 fórmula (I), incluyendo los compuestos adicionales de Fórmula (I) en donde R_1 es S-metilo o cualquier subgrupo de los mismos, con al menos dos agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), incluyendo los compuestos adicionales de Fórmula (I) en donde R_1 es S-metilo, o cualquier subgrupo de los mismos con al menos tres agentes anti-VHB. En una realización particular, la
50 invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), incluyendo los compuestos adicionales de Fórmula (I), en donde R_1 es S-metilo, o cualquier subgrupo de los mismos con al menos cuatro agentes anti-VHB.

La combinación de agentes anti-VHB previamente conocidos, tales como interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado, 3TC, adefovir o una combinación de los mismos, y, un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos se puede utilizar como un medicamento en una terapia de combinación.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula V



5

en donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como anteriormente para las Fórmulas I y Ia.

La invención se refiere, además, al uso de un compuesto de fórmula V en la síntesis de un compuesto de acuerdo con la fórmula I. La síntesis general se muestra en el Esquema 1 más adelante. Ejemplos de condiciones de reacción adecuadas se muestran en la parte métodos de síntesis generales y en más detalle en la sección experimental.

10

Un subgrupo interesante de los compuestos de fórmula (V) son aquellos compuestos de fórmula (V) en donde:

B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en donde el anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C_1-C_3 ;

15 R_1 es heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 o más átomos de halógeno;

R_2 se selecciona del grupo que comprende $-R_6-R_7$, $C\equiv N$ y CF_3 ;

R_3 se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C_1-C_3 -carbonilo, y $C\equiv N$;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que comprende H y halógeno;

R_6 es alquilo C_1-C_3 , opcionalmente sustituido con fluoro;

20 R_7 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C_{3-7} o CF_3 ;

Un grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (V) en donde el heteroarilo de R_1 comprende un átomo de nitrógeno adyacente al carbono unido a la 1,4-dihidropirimidina 4,4-disustituida (p. ej., R_1 es 2-piridinilo o 2-tiazolilo).

25 Un subgrupo interesante de los compuestos de fórmula (V) son aquellos compuestos de fórmula (V) o subgrupos de los mismos, en donde se aplica cualquier combinación de las siguientes restricciones:

B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes CH_3 ;

R_1 se selecciona entre piridinilo o tiazolilo;

R₃ es alquiloxi C₁- o C₂-carbonilo, preferiblemente alquiloxi C₁-carbonilo

R₆ es CH₂;

R₇ se selecciona de hidrógeno, morfolinilo o piperidinilo;

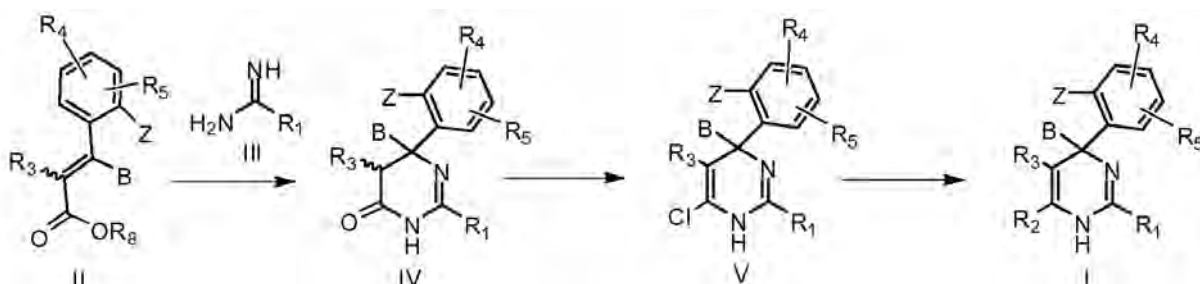
R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de entre el grupo H y fluoro.

5 Métodos de síntesis generales

Una posible síntesis de un compuesto de fórmula I se describe en el Esquema 1.

Un compuesto de fórmula general II se hace reaccionar con un compuesto de amidina de fórmula general III, posiblemente en presencia de una base (por ejemplo Na₂CO₃, KOtBu o NaHCO₃), resultando un compuesto cíclico de fórmula general IV. Este compuesto de fórmula general IV puede ser clorado para dar un compuesto de fórmula general V, por ejemplo por calentamiento en POCl₃. El compuesto de fórmula general V a continuación, se puede transformar en compuestos de fórmula general I, por ejemplo mediante un acoplamiento de tipo Suzuki en el caso de que R₂ sea igual a -CH₂-Het, en donde Het representa un heterocicloalquilo C₃₋₇ o ciclopropilo; un acoplamiento de tipo Stille en el caso de que R₂ sea igual a Me; una sustitución, en el caso de que R₂ sea igual a CN o como se ejemplifica en la sección experimental. Alternativamente uno de los dos nitrógenos de la amidina en el compuesto V se puede proteger, por ejemplo, con un grupo Boc, después de lo cual por ejemplo se puede realizar un acoplamiento de Suzuki o Stille, seguido de desprotección del nitrógeno, resultando el compuesto I.

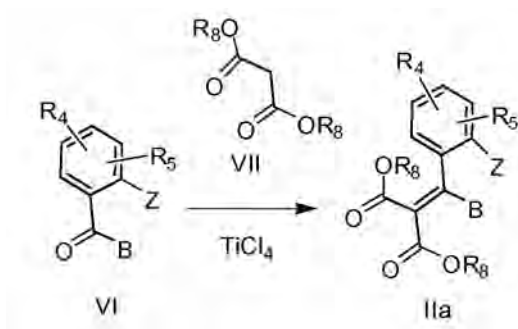
Esquema 1



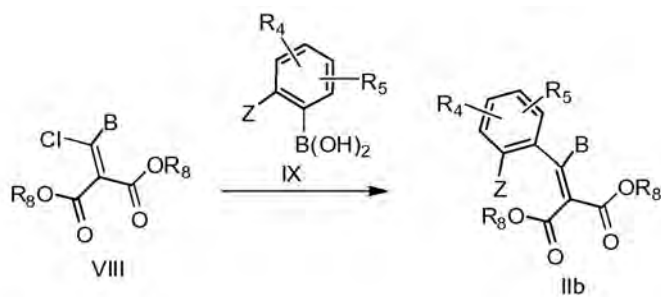
El compuesto de fórmula general II se puede sintetizar tal como se describe en el Esquema 2 (a, b, c, d), las condiciones utilizadas dependen de los sustituyentes Z, B y R₃ en un compuesto de fórmula general II. R₈ representa alquilo C₁₋₃, preferiblemente metilo o etilo.

Un posible método se describe en el Esquema 2a para la síntesis del compuesto con la fórmula IIa general. En el caso de que B sea igual a alquilo C₁₋₃ o CF₃, o que B y Z estén conectados de modo que el compuesto de fórmula general VI es un derivado de indan-1-ona, se pueden utilizar las condiciones de Lehnert (TiCl₄/piridina, por ejemplo descritas en *Tetrahedron Letters* N° 34, págs. 4723-4724, 1970 o modificaciones de las mismas) para la condensación de Knoevenagel de VI y VII. Alternativamente, en el caso de que B sea igual a alquilo C₁₋₃, el compuesto de fórmula general IIb se puede sintetizar tal como se describe en el Esquema 2b, a través de una reacción de tipo Suzuki de un ácido borónico (u otro derivado de boro) de fórmula general IX y un cloruro vinílico de fórmula general VIII (preparado como se describe en la bibliografía, condiciones similares a *Organic Synthesis, Coll Vol 8, p. 247 (1993); Vol. 66, p.173 (1988)*) tal como se describe en *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 20, 6920-6922. Otra alternativa se describe en el Esquema 2c, reacciones de un alquino de fórmula general X y un malonato de fórmula general VII en presencia de InCl₃ tal como se describe en *Tetrahedron* **2005**, 61, 32, 7807-7813, resultando un compuesto de fórmula general IIc.

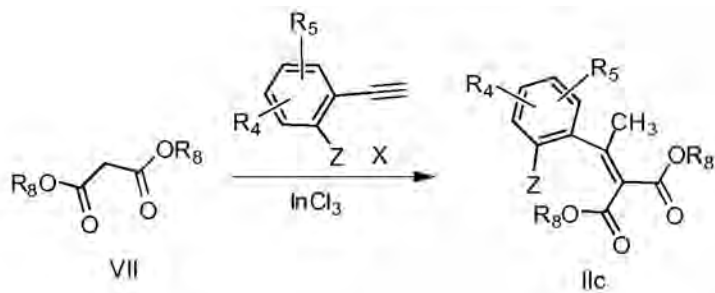
Esquema 2a



Esquema 2b



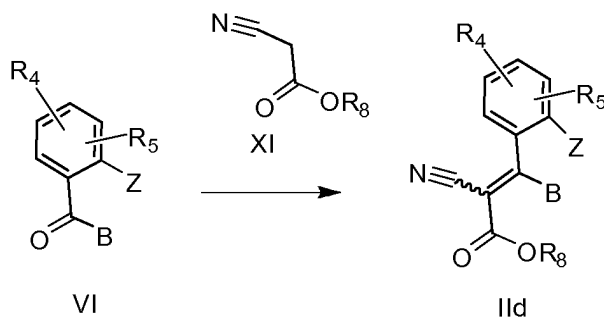
Esquema 2c



5

En el caso de que la condensación de Knoevenagel se lleve a cabo con un 2-cianoacetato de alquilo de fórmula general XI y el compuesto de fórmula general VI, tal como se describe en el Esquema 2d, por ejemplo β -alanina/ácido acético en benceno se puede utilizar como una condición para formar el aducto de fórmula general IIc.

Esquema 2d

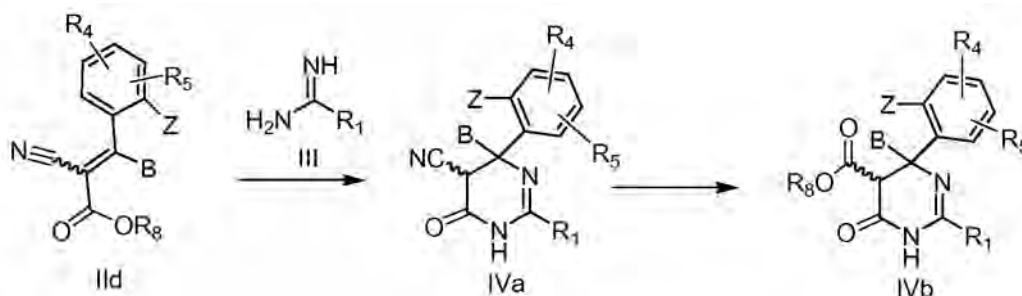


10

Ejemplos adicionales para la síntesis de compuestos de fórmula general II se pueden encontrar en: Jones, G. 2011. The Knoevenagel Condensation. Organic Reactions. 204-599. En el caso de que el compuesto de fórmula general II d se haga reaccionar con una amidina de fórmula general III, posiblemente en presencia de una base tal como, por ejemplo, KOAc, NaHCO₃ o Na₂CO₃, un compuesto de fórmula IVa se puede formar como se describe en el Esquema 3. Además de utilizar este compuesto directamente en la secuencia de reacción tal como se describe en el Esquema 1, el mismo también se puede convertir en un derivado de éster de fórmula general IVb, mediante la realización de una alcoholisis de nitrilo, por ejemplo, utilizando ácido clorhídrico en MeOH o EtOH, seguido de la reacción con agua, resultando el compuesto IVb tal como se describe en el Esquema 3.

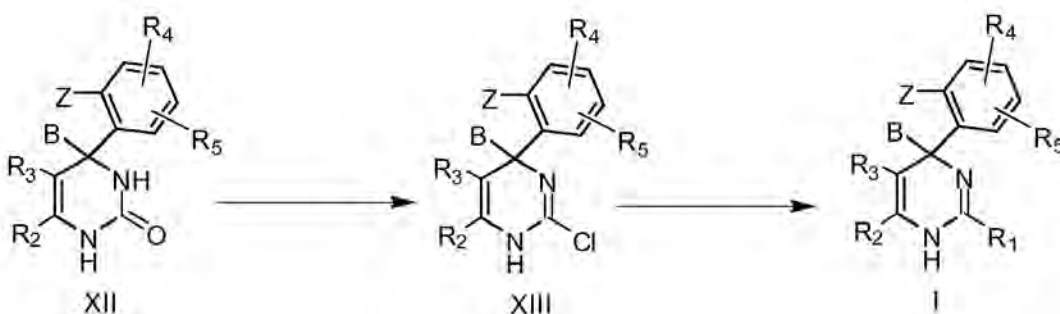
5

Esquema 3



10

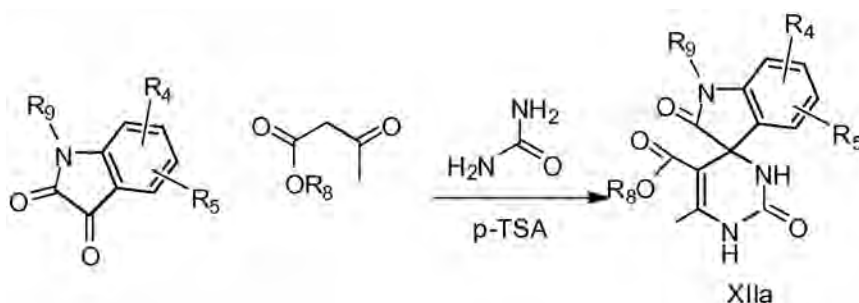
Esquema 4



Alternativamente, un compuesto de fórmula general XII se puede transformar en un compuesto de fórmula general XIII tal como se describe en el Esquema 4, por ejemplo por calentamiento en POCl₃. El compuesto de fórmula XIII se puede transformar, a continuación, en un compuesto de fórmula general I mediante una reacción catalizada por metal de transición, por ejemplo un acoplamiento de tipo Stille con R₁Sn(Bu)₃ y un catalizador tal como bis (tri-terc.-butilfosfina)paladio (0). Durante esta secuencia, se puede utilizar una estrategia de grupo protector en el caso de que grupos funcionales no sean compatibles con las condiciones utilizadas, por ejemplo, una protección de p-metoxibencilo en una funcionalidad NH.

15

Esquema 5

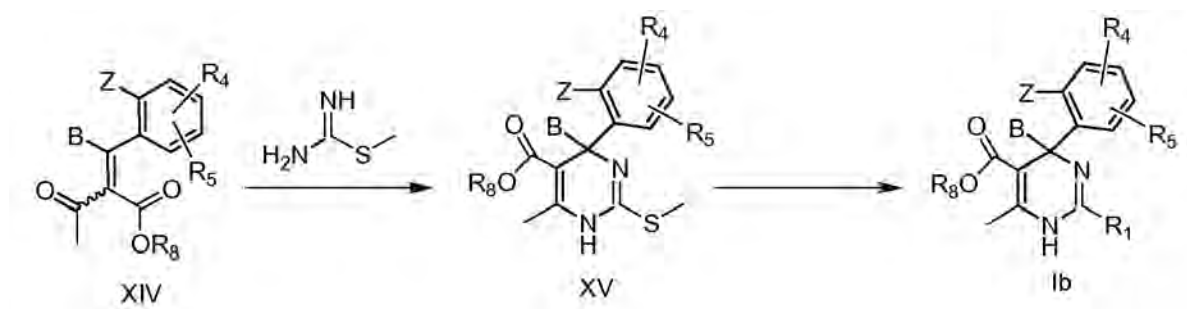


20

Un compuesto de fórmula XIIIa se puede sintetizar tal como se describe en el Esquema 5, de acuerdo con las condiciones descritas en Synthetic Communications, 41(19), 2899-2904; 2011. R₉ es R₈ o H.

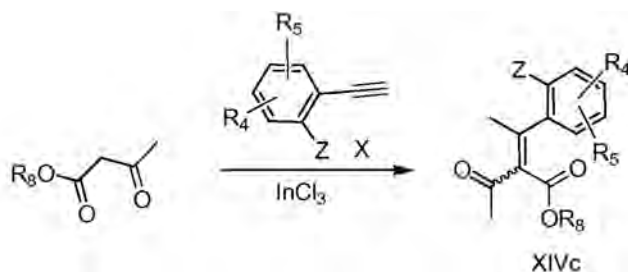
5 Un ejemplo de la síntesis de compuestos de fórmula general Ib se representa en el Esquema 6. El compuesto XIV se condensa con 2-metil-2-tiopseudourea, por ejemplo mediante tratamiento con el hemisulfato de 2-metil-2-tiopseudourea y bicarbonato de sodio en DMF a 50°C, dando como resultado la formación del compuesto XV. XV se puede transformar adicionalmente en un compuesto con la estructura general Ib, por ejemplo utilizando una formación de enlaces C-C catalizada por un metal de transición tal como, por ejemplo, el acoplamiento con R₁-Sn(Bu)₃ en presencia de acetato de paladio (II)/butildi-1-adamantilfosfina y bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo a 140°C por irradiación de microondas.

10 Esquema 6



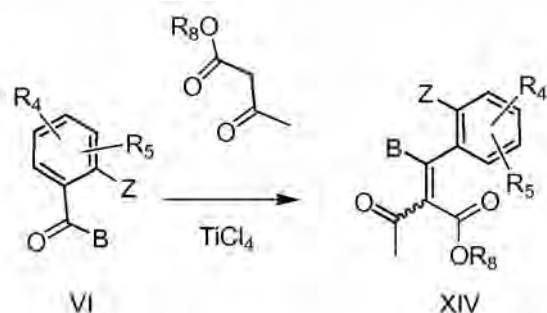
Ejemplos para la síntesis de compuestos con fórmula general XIV se describen en los esquemas 7a y 7b. En el caso de que B sea igual a -CH₃, un acoplamiento catalizado por InCl₃ de un alquino X y un 3-oxobutanoato de alquilo C₁-C₃ da lugar a un aducto de fórmula general XIVc.

15 Esquema 7a



20 Alternativamente, la condensación del compuesto VI y un 3-oxobutanoato de alquilo C₁-C₃ en condiciones de Lehnert (TiCl₄/piridina o modificaciones del mismo), dan como resultado un compuesto de fórmula general XIV. Ejemplos de compuestos adecuados representados por VI en este caso son los derivados de 2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.

Esquema 7b



Parte experimental:

Métodos LCMS

- Método A:** La medición LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters). UPLC de fase inversa (Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución) se llevó a cabo en un híbrido de etilsiloxano/silíce puenteado (BEH) en columna C18 (1,7 μ m, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para procesar una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% B en 1,3 minutos y mantener durante 0,3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 μ l. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positiva.
- Método B:** fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de Parada: 2 min; tiempo de gradiente (min) [% A/% B] 0,01 [90/10] a 0,9 [20/80] a 1,5 [20/80] a 1,51 [90/10]; caudal: 1,2 mL/min; temp. de la columna: 50°C, Ximate C18 2,1*30 mm, 3 μ m
- Método C:** fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de Parada: 10 min; tiempo de gradiente (min) [% A/% B] 0,0 [90/10] a 0,8 [90/10] a 4,5 [20/80] a 7,5 [20/80]; 9,5[10/10]; caudal: 0,8 mL/min; temp. de la columna: 50°C, Agilent TC-C18 2,1*50 mm, 5 μ m
- Método D:** La medición LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters). UPLC de fase inversa (Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución) se llevó a cabo en un híbrido de etilsiloxano/silíce puenteado (BEH) en columna C18 (1,7 μ m, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para procesar una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% B en 1,3 minutos y mantener durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 μ l. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positiva.
- Método E:** La medición LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters). UPLC de fase inversa (Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución) se llevó a cabo en un híbrido de etilsiloxano/silíce puenteado (BEH) en columna C18 (1,7 μ m, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para procesar una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% B en 1,3 minutos y mantener durante 0,3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 μ l. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positiva.
- Método F:** La medición HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2790 (Waters). La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 mL/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para procesar una condición de gradiente desde 100% de A a 1% A, 49% de B a 50% de C en 6,5 minutos, a 1% de A y 99% de B en 1 minuto y mantener estas condiciones durante 1 minuto y re-equilibrar con 100% de A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 μ l. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.
- Método G:** Agilent TC-C18, 50 x 2,1 mm, 5 μ m, fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de Parada: 10 min; Tiempo Post.: 0,5 min; tiempo de gradiente (min) [% de A/% de B] 0 [100/0] a 1 [100/0] a 5 [40/60] a 7,5 [15/85] a 9,5 [100/0]; caudal: 0,8 mL/min; temp. de la columna: 50°C.
- Método H:** YMC-PACK ODS-AQ, 50 x 2,0 mm, 5 μ m, fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de Parada: 10 min; tiempo de gradiente (min) [% de A/% de B] 0,0 [90/10] a 0,8 [90/10] a 4,5 [20/80] a 7,5 [20/80] a 8,0 [90/10]; caudal: 0,8 mL/min; temp. de la columna: 50°C.
- Método I:** YMC-PACK ODS-AQ, 50 x 2,0 mm, 5 μ m, fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de Parada: 10 min; tiempo de gradiente (min) [% de A/% de B] 0,0 [100/0] a 1 [100/0] a 5 [40/60] a 7,5 [40/60] a 8,0 [100/0]; caudal: 0,8 mL/min; temp. de la columna: 50°C.
- Método J:** XBridge ShieldRP18, 50*2,1 mm, 5 μ m; fase móvil: A: H₂O (NH₃.H₂O al 0,05%); B: CH₃CN; Tiempo de Parada: 10 min; tiempo de gradiente (min) [% de A/% de B] 0,0 [100/0] a 1 [100/0] a 5 [40/60] a 7,5 [40/60] a 8,0 [100/0]; caudal: 0,8 mL/min; temp. de la columna: 40°C.

Método K: La medición LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de la muestra, un calentador de la columna (ajustado a 55°C), un detector de la matriz de diodos (DAD). UPLC de fase inversa (Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución) se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC HSS T3 (1,8 µm, 2,1 x 100 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (A: acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para procesar una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B a 0% de A y 100% de B en 2,5 minutos y posteriormente a 5% de A y 95% de B en 0,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 1 µl. El voltaje del cono era 30 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método L: La medición LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de la muestra, un calentador de la columna (ajustado a 55°C), un detector de la matriz de diodos (DAD). UPLC de fase inversa (Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución) se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC HSS T3 (1,8 µm, 2,1 x 100 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (A: acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para procesar una condición de gradiente desde 100% de A y 0% de B a 5% de A y 95% de B en 2,1 minutos y posteriormente a 0% de A y 100% de B en 0,9 minutos a 5% de A y 95% de B en 0,5 min. Se utilizó un volumen de inyección de 1 µl. El voltaje del cono era 30 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Abreviaturas / términos:

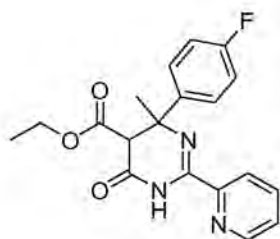
NMP: 1-metil-2-pirrolidinona

DME: 1,2-dimetoxietano

POPd: [(t-Bu)₂P(OH)]₂PdCl₂

Isolute[®] HMN: columnas de extracción líquido-líquido desechable que contiene una forma modificada de tierra de diatomeas

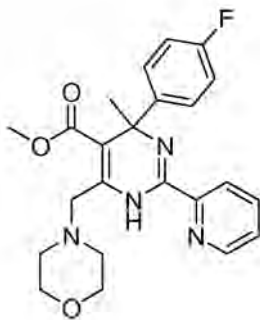
PEPPSI(TM)-IPr: dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloro-piridil)paladio (II)



Compuesto 1

Un tubo de presión se cargó con xileno (30 mL), malonato de dietilo (13,3 g, 83,3 mmol), cloruro de indio (368,2 mg, 1,66 mmol) y 4-fluorofenilacetileno (15 g, 125 mmol). El tubo se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró y agitó en un baño de aceite a 135°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la disolución se utilizó como tal a continuación. Un tubo de presión se cargó con hidrocloreto de piridina-2-carboximidamida (14,2 g, 90,3 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 100 mL). Se añadió terc-butóxido potásico (18,42 g, 164 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió la disolución obtenida anteriormente en xileno, el tubo de presión se calentó y se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 5 horas.

La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se concentró en vacío hasta que sólo quedó NMP. La mezcla se vertió en agua con hielo y se agitó durante 30 minutos. Después de extracción con éter diisopropílico (3 x 100 mL), los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío, proporcionando un aceite pardo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de CH₂Cl₂-heptano 50:50 a 100:0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron en vacío, produciendo el compuesto 1 en forma de un aceite amarillo que solidificó al dejarlo en reposo (21,3 g) Método A; Rt: 1,03 y 1,07 min. m/z : 356,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 355,1



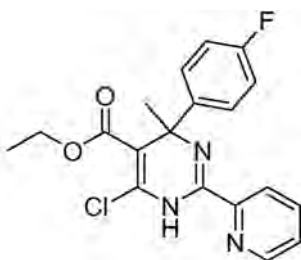
Compuesto 2

Compuesto 1 (420 mg, 1,18 mmol), metanol (15 mL) y terc-butóxido potásico (199 mg, 1,77 mmol) se agitaron en un baño de aceite a 80°C durante 17 horas.

5 La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío proporcionando un residuo en forma de una mezcla de un éster metílico (principal) y éster etílico (secundario). Esta mezcla y oxiclورو de fósforo (2 mL, 21,5 mmol) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró en vacío. El residuo resultante se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ (sat/aq). La capa orgánica se secó utilizando (MgSO₄), se concentró en vacío, proporcionando una mezcla del éster metílico (principal) y el éster etílico (secundario). A este residuo obtenido en un vial de microondas se añadieron carbonato de cesio (4,08 g, 12,51 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (0,86 g, 4,17 mmol), agua (destilada 1,1 mL, 62,5 mmol) y DME (11 mL). Esta mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadieron acetato de paladio(II) (47 mg, 0,21 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (120 mg, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante otros 2 minutos. El vial se tapó y se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró en vacío y el residuo se recogió en agua - diclorometano (50 mL/50 mL). La capa de agua se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 15 50 mL). Los extractos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentraron en vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-heptano 10:90 a 50:50). Las fracciones deseadas se concentraron en vacío, proporcionando el compuesto 2 en forma de un aceite transparente que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Uptisphere C18 ODB – 10 µm, 200 g, 5 cm).

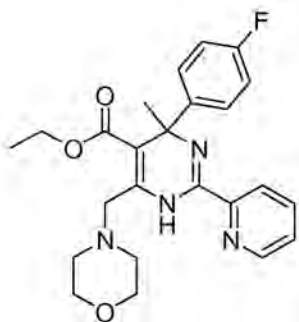
20 Fase móvil (disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua, CH₃CN) La fracción relevante se concentró en vacío, se co-evaporó con MeOH (2 x 10 mL) a 50°C y se secó en un horno de vacío a 55°C durante la noche, resultando el compuesto 2 (170 mg) en forma de un polvo blanco. . Método A; Rt: 1,16 min. m/z : 425,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 424,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1,91 (s, 3 H), 2,52 – 2,66 (m, 4 H), 3,48 (s, 3 H), 3,66 (d, J=16,3 Hz, 1 H), 3,73 (d, J=16,3 Hz, 1 H), 3,82 (t, J=4,8 Hz, 4 H), 6,88 – 7,04 (m, 2 H), 7,37 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,40 – 7,49 (m, 2 H), 7,74 (td, J=7,5, 1,8 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,50 – 8,69 (m, 1 H), 10,02 (s, 1 H)



Compuesto 3

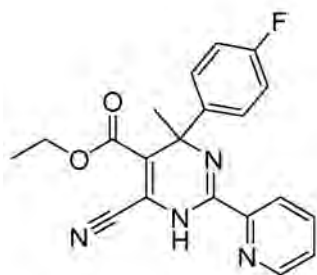
30 **Condición A:** Un matraz se cargó con compuesto 1 (4 g, 11,0 mmol) y oxiclورو de fósforo (10,3 mL, 110,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 120°C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂ isocrática) proporcionando el compuesto 3 en forma de un aceite transparente que se convirtió en un sólido después de reposar (2,73 g). Método A; Rt: 1,18 min. m/z : 374,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 373,1

- 5 **Condición B:** Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con una varilla de agitación, compuesto **1** (10,0 g, 28,1 mmol) y se mezcló con oxiclورو de fósforo (26,2 mL, 281 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en vacío. El residuo se almacenó a -20°C durante 40 horas, se disolvió en diclorometano (200 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad en vacío, resultando el compuesto **3** (9,9 g) en forma de un aceite pardo que se utilizó como tal en los siguientes pasos.

Compuesto **4**

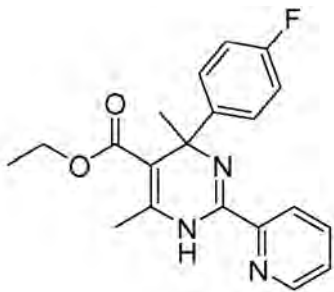
Enantiómeros del compuesto racémico **4**: compuesto **4a** y compuesto **4b**

- 10 Un tubo de microondas 10 mL se cargó con una varilla de agitación, (morfolin-4-il)-metiltrifluoroborato de potasio (665 mg, 3,05 mmol), compuesto **3** (obtenido a través de la condición B, 600 mg, 1,53 mmol), carbonato de cesio (2,98 g, 9,15 mmol), agua destilada (826 µL, 45,7 mmol) y 1,2-dimetoxietano (7,92 mL, 76,2 mmol) y gas nitrógeno se hizo burbujear a través durante 10 minutos. Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron acetato de paladio(II) (34,5 mg, 0,152 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (87,5 mg, 0,244 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C
- 15 durante 10 minutos en horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. 1,2-dimetoxietano se decantó y la capa de agua se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se reunieron y se evaporaron a sequedad y el residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: heptano 30-100%) dando como resultado el compuesto racémico **4** (683 mg), que se purificó adicionalmente mediante separación SFC prep (en Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm). Fase móvil (dióxido de carbono, etanol con 0,2% de isopropil-amina). Se recogieron las fracciones deseadas, el disolvente se separó en vacío y el residuo obtenido se disolvió en metanol y se evaporó de nuevo. Resultante el compuesto **4a** (243 mg) y el compuesto **4b** (238 mg), enantiómeros del
- 20 compuesto racémico **4**. Método E; Rt: 1,21 min. m/z : 439,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 438,2. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0,99 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,90 (s, 3 H), 2,52 – 2,66 (m, 4 H), 3,67 (d, J=16,4 Hz, 1 H), 3,75 (d, J=16,3 Hz, 1 H), 3,81 (t, J=4,6 Hz, 4 H), 3,86 – 3,97 (m, 2 H), 6,96 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 7,36 (ddd, J=7,4, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H), 7,72 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,59 (ddd, J=4,8, 1,6, 0,9 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H); Columnas: OJ-H 500 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: EtOH al 5% (que contenía iPrNH₂ al 0,2%) mantener 15,00 min; Temperatura de la columna: 30°C; Rt, Compuesto **4a**: 3,40 min; Compuesto
- 25 **4b**: 4,43 min.

Compuesto **5**

- 30 Compuesto **3** (obtenido a través de la condición A, 0,5 g, 1,34 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,23 g, 2,01 mmol), cianuro de tetrabutilamonio (0,54 g, 2,01 mmol) y acetonitrilo (25 mL) se agitó y se calentó a 100°C en un tubo de presión durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo obtenido se recogió en diclorometano/agua (50 mL/50 mL). La capa de agua se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL) y los extractos reunidos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución CH₂Cl₂-heptano 50:50 a

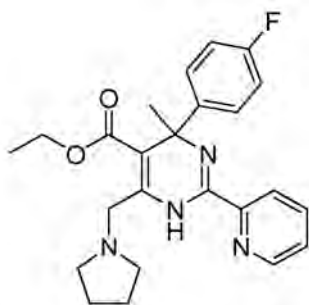
100:0) Las fracciones deseadas se concentraron en vacío, dando como resultado un aceite amarillo. El aceite se disolvió en éter diisopropílico y el precipitado formado se filtró en un filtro de vidrio y se secó en un horno de vacío a 55°C durante la noche, resultando el compuesto **5** (80 mg) en forma de un sólido blancuzco. Método D; Rt: 1,10 min. m/z : 365,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 364,1.



5 Compuesto **6**

Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, (morfolin-4-il)-metiltrifluoroborato de potasio (144 mg, 1,18 mmol), compuesto **3** (obtenido a través de la condición B (170 mg, 0,455 mmol), carbonato de cesio (889 mg, 2,73 mmol), agua destilada (200 µL, 11,1 mmol) y tolueno (2 mL, 18,8 mmol) y gas nitrógeno se burbujeó a través durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron acetato de paladio(II) (20,6 mg, 0,0910 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (52,2 mg, 0,146 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 30 minutos en un horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno y dejó que alcanzara la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 30 minutos en el horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadieron acetato de paladio(II) (20,6 mg, 0,0910 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (52,2 mg, 0,146 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 1 hora en un horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron bajo atmósfera de nitrógeno (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (144 mg, 1,18 mmol) y carbonato de cesio (889 mg, 2,73 mmol).

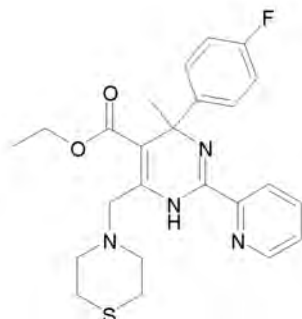
La mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 10 horas en un horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró hasta sequedad para proporcionar un residuo pegajoso de color pardo, que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución; metanol:diclorometano 0 a 7%) para proporcionar un polvo pegajoso amarillo oscuro que se disolvió en éter dietílico (2 mL) y se añadió éter de petróleo (10 mL). El disolvente se concentró (rotavap) para mantener 2 mL de disolvente, lo cual resultó en la precipitación de un sólido de color naranja oscuro. El disolvente se decantó y los sólidos se lavaron con éter de petróleo. Las disoluciones reunidas se concentraron a sequedad y el polvo se secó en un horno de vacío a 50°C durante una noche, dando como resultado el compuesto **6** (57 mg) en forma de un polvo amarillo. Método A; Rt: 1,15 min. m/z : 354,6 (M+H)⁺ Masa exacta: 353,2.



Compuesto **7**

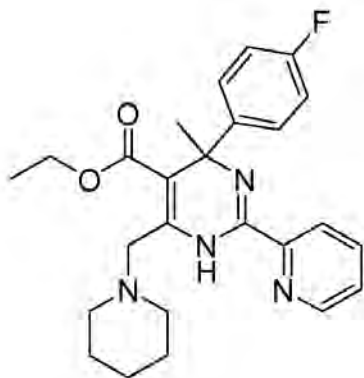
Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, (pirrolidin-1-il)metiltrifluoroborato de potasio (204 mg, 1,07 mmol), compuesto **3** (obtenido a través de la condición A, 200 mg, 0,535 mmol), carbonato de cesio (1,05 g, 3,21 mmol), agua destilada (290 µL, 16,1 mmol) y 1,2-dimetoxietano (2,78 mL, 26,8 mmol) y gas nitrógeno se burbujeó a través durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron acetato de paladio(II) (12,1 mg, 0,0535 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (30,7 mg, 0,0856 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 20 minutos en un horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se decantó 1,2-dimetoxietano, la capa de

agua se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se reunieron y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: acetato de etilo:heptano 10-80%) dando como resultado el compuesto **7** (119 mg). Método A; Rt: 1,01 min. m/z : 423,4 (M+H)⁺ Masa exacta: 422,2.



5 **Compuesto 8**

Un tubo de microondas 10 mL se cargó con una varilla de agitación, (tiomorfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (227 mg, 1,02 mmol), compuesto **3** (obtenido a través de la condición B, 200 mg, 0,508 mmol), carbonato de cesio (994 mg, 3,05 mmol), agua destilada (275 µl, 15,2 mmol) y 1,2-dimetoxietano (2,64 mL, 25,4 mmol) y gas nitrógeno se burbujeó a través durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron acetato de paladio(II) (11,5 mg, 0,0508 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (29,2 mg, 0,0813 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 10 minutos en un horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. El producto se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se reunieron y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: heptano 5-70%), las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron en vacío, se secaron durante la noche en un horno de vacío a 50°C, resultando el compuesto **8** (172 mg). Método A; Rt: 1,38 min. m/z : 423,4 (M+H)⁺ Masa exacta: 422,2.



Compuesto 9

Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, (tiomorfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (227 mg, 1,02 mmol), compuesto **3** (obtenido a través de la condición B, 200 mg, 0,508 mmol), carbonato de cesio (994 mg, 3,05 mmol), agua destilada (275 µl, 15,2 mmol) y 1,2-dimetoxietano (2,64 mL) y gas nitrógeno se burbujeó a través durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron acetato de paladio(II) (11,5 mg, 0,0508 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (29,2 mg, 0,0813 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 10 minutos en un horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. El producto se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se reunieron y se evaporaron a sequedad y se purificó dos veces utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (primero; acetato de etilo:heptano 5-70%; segundo; amoníaco en metanol (7N)/CH₂Cl₂ 0 - 5%) resultando el compuesto **9** (127 mg) después de secar durante una noche en horno de vacío a 50°C. Método A; Rt: 1,33 min. m/z : 437,4 (M+H)⁺ Masa exacta: 436,2.

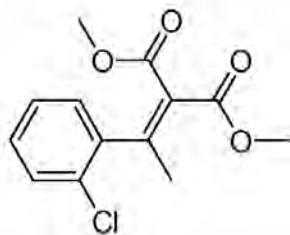


Compuesto 10



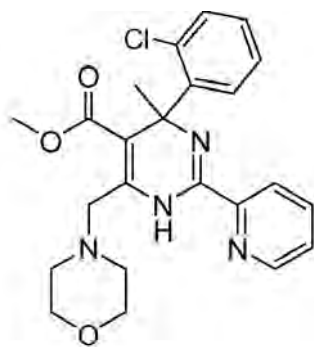
Compuesto 11

Una mezcla de fluoruro de potasio (75 mg, 1,29 mmol) y yoduro de cobre(i) (250 mg, 1,31 mmol) se agitó y se calentó en vacío hasta que se obtuvo un color verde homogéneo de la mezcla. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el mismo procedimiento se repitió tres veces. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron N-metilpirrolidona (2,00 mL, 20,8 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (74,2 mg, 1,00 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 45 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y el compuesto 3 (393 mg, 1,00 mmol) se añadió bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 44 horas y se enfrió a temperatura ambiente y se añadió amoníaco acuoso. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se separó por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:heptano 5% -50%). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron hasta sequedad, resultando el compuesto 10 (1,2 mg) (Método A; Rt: 1,26 min m/z: 408,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 407,1) y compuesto 11 (43 mg) (Método A; Rt: 1,36 min m/z: 458,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 457,1) en forma de un aceite de color amarillo claro.



Compuesto 12

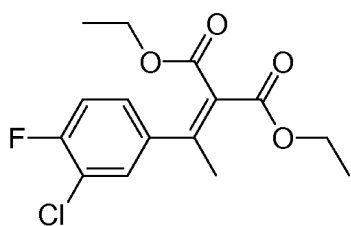
Un tubo de presión se cargó con una varilla de agitación, malonato de dimetilo (4,03 g, 30,5 mmol), 1-cloro-2-etinilbenceno (5,00 g, 36,6 mmol), cloruro de indio(III) (162 mg, 0,731 mmol), xileno (15 mL) y se lavó con nitrógeno y se cerró. La mezcla de reacción se agitó entonces a 135°C durante 17 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió cloruro de indio(III) (405 mg, 1,83 mmol) a la mezcla de reacción y se lavó con nitrógeno y se cerró. La mezcla de reacción se agitó entonces a 130°C durante 16 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución; 20 a 80% de diclorometano en heptano) resultando el compuesto 12 (1,26 g) en forma de un aceite.



Compuesto 13

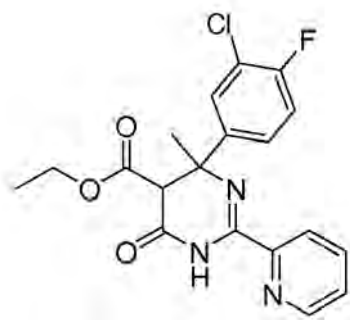
A hidrocloreto de piridina-2-carboximidamida (0,813 g, 5,16 mmol) se añadieron dimetil-formamida (22 mL, 281 mmol) y carbonato de sodio (0,994 g, 9,38 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Entonces se añadió compuesto **12** (1,26 g, 4,69 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 60°C durante 90 horas y se trató mediante ultrasonidos y la suspensión se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 mL y se agitó durante 18 horas a 68°C y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se agitó durante 30 minutos. Se extrajo con éter diisopropílico (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite pegajoso que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución, 30-100% de diclorometano en heptano). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron en vacío, dando como resultado un residuo (356 mg). Este residuo (356 mg, 0,995 mmol) se disolvió en oxicluro de fósforo (1,61 mL, 22,4 mmol) y se calentó a 120°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad utilizando un flujo de nitrógeno, durante la noche a 40°C. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó hasta sequedad, resultando un residuo (219 mg) en forma de un aceite pegajoso de color pardo oscuro que se utilizó como tal en la siguiente etapa. Un tubo de microondas 10 mL se cargó con una varilla de agitación, (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (254 mg, 1,16 mmol), el residuo obtenido anteriormente (219 mg), agua destilada (315 μl , 17,5 mmol) y 1, 2-dimetoxietano (3 mL). Se burbujeó gas nitrógeno a través durante 10 minutos. Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron carbonato de cesio (1,14 g, 3,49 mmol), acetato de paladio(II) (13,2 mg, 0,0582 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (33,4 mg, 0,0931 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 10 minutos en un horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. El producto se extrajo con diclorometano y se reunieron las capas orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente, 5 a 100% acetato de etilo en heptano) resultando el compuesto **13** (59 mg) en forma de un polvo blanco.

Método A; Rt: 1,17 min. m/z : 441,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 440,2

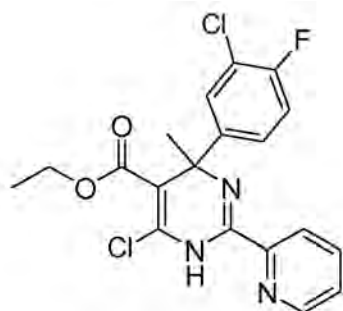


Compuesto 14

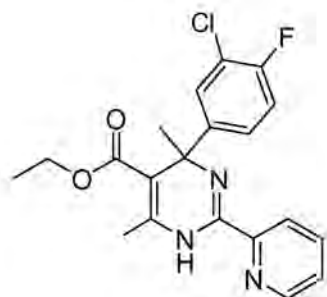
PoPd (582 mg, 1,16 mmol) se añadió a una mezcla agitada y purgada con N_2 de 2-(1-cloroetiliden)malonato de dietilo (3,00 g, 13,6 mmol), ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (3,55 g, 20,4 mmol) y carbonato de potasio (5,64 g, 40,8 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL) y agua (3 mL) en un tubo de microondas y se selló con un septo de silicio. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas durante 30 minutos a 100°C. Se dejó que el recipiente de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (150 mL) y se lavó con agua, carbonato de sodio acuoso saturado y agua (3 x 40 mL), se secó (Na_2SO_4) y los disolventes se separaron. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente, 0 a 15% acetato de etilo en heptano) resultando el compuesto **14** (1,89 g).

Compuesto **15**

5 En un tubo de presión sellado se cargó bajo atmósfera de nitrógeno una varilla de agitación compuesto **14** (939 mg, 2,98 mmol), hidrocloreto de piridina-2-carboximidamida (470 mg, 2,98 mmol), N,N-dimetilformamida seca (23,1 mL, 298 mmol) y *tert.*-butóxido de potasio (670 mg, 5,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 45 horas, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La emulsión se neutralizó (pH = 7) con ácido clorhídrico acuoso (1M) (verificación con papel de pH) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. N,N-dimetilformamida se separó azeotrópicamente con tolueno para proporcionar un aceite de color amarillo pálido, que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (10-40% acetato de etilo en heptano) resultando el compuesto **15** (681 mg) que se utilizó como tal en la siguiente reacción. Método E; Rt: 1,15 y 1,17 min. m/z : 390,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 389,1

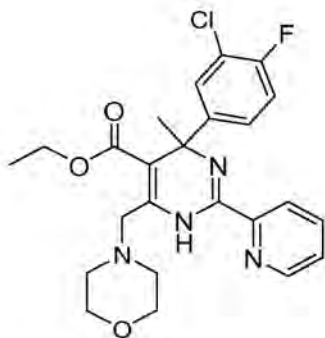
Compuesto **16**

15 Al compuesto **15** (650 mg, 1,67 mmol) se añadió oxicloruro de fósforo (2,14 mL, 23,0 mmol) en un vial cerrado. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio (3 x 10 mL) se secó sobre un isolute HMN y se concentró hasta sequedad, resultando el compuesto **16** (724 mg) en forma de una espuma amarilla que se utilizó como tal en las siguientes etapas. Método E; Rt: 1,23 min. m/z : 408,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 407,1

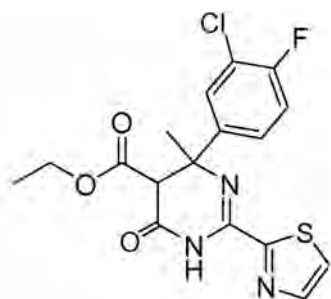
Compuesto **17**

20 Un tubo de microondas 10 mL se cargó con una varilla de agitación, metiltrifluoroborato de potasio (389 mg, 3,18 mmol) compuesto **16** (250 mg, 0,612 mmol), carbonato de cesio (2,39 g, 7,35 mmol), agua destilada (500 µL, 27,7 mmol) y tolueno (5 mL, 47,0 mmol) y gas nitrógeno se hizo burbujear a través durante 10 minutos. Bajo una

- 5 atmósfera de nitrógeno se añadieron acetato de paladio(II) (27,7 mg, 0,122 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (70,3 mg, 0,196 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 10 horas en un horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó más convencionalmente a 120°C durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (40 mL) y se lavó con carbonato de sodio saturado acuoso (2 x 5 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se secó sobre un cartucho isolute HMN y se concentró hasta sequedad para proporcionar un residuo pegajoso de color pardo que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución, 0-5% de metanol: en diclorometano) dando como resultado el compuesto **17** (94 mg). **Método A; Rt: 1,27 min. m/z : 388,3 (M+H)⁺ Masa exacta 387,1**

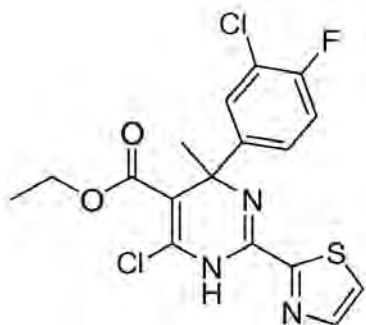
Compuesto **18**

- 10 Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (159 mg, 0,767 mmol), compuesto **16** (222 mg, 0,511 mmol), carbonato de cesio (500 mg, 1,53 mmol), agua (417 µl, 23,1 mmol) y tolueno (3 mL) y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron acetato de paladio (II) (11,6 mg, 0,051 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (29,3 mg, 0,082 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 115°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron más acetato de paladio(II) (11,6 mg, 0,051 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (29,3 mg, 0,082 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 9 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 mL) y se lavó con carbonato de sodio saturado acuoso (2 x5 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se secó sobre un cartucho isolute HMN y se concentró hasta sequedad para proporcionar un residuo pegajoso de color pardo, que se purificó utilizando cromatografía en columna (MeOH al 0-2% en CH₂Cl₂) y (gradiente de elución con 10-100% de acetato de etilo en heptano). Las fracciones del producto se reunieron, se concentraron y se secaron en un horno de vacío a 50°C durante la noche, resultando el compuesto **18** (71 mg) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo claro. **Método A; Rt: 1,33 min. m/z : 473,4 (M+H)⁺ Masa exacta: 472,2; ¹H RMN (400 MHz, 86,7 °C, DMSO-d₆) ppm 1,01 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 2,51 (m., 4 H), 3,53 – 3,75 (m, 6 H), 3,93 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 7,20 – 7,30 (m, 1 H), 7,33 – 7,43 (m, 1 H), 7,45 – 7,58 (m, 2 H), 7,89 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 9,85 (s ancho, 1 H)**
- 25

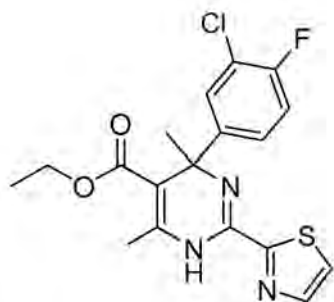
Compuesto **19**

- 30 En un tubo de presión sellado se cargó bajo una atmósfera de nitrógeno una varilla de agitación compuesto **14** (952 mg, 3,297 mmol), hidrocloreuro de 2-tiazolocarboximidamida (539 mg, 3,30 mmol), N,N-dimetilformamida seca (25 mL) y *tert.*-butóxido de potasio (740 mg, 6,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 112 horas y se vertió en agua y la emulsión se neutralizó (pH = 5-6) con ácido clorhídrico acuoso (1M) (verificación con papel de pH) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad y N,N-dimetilformamida se separó azeotrópicamente con tolueno para proporcionar un aceite de color amarillo pálido que se purificó utilizando cromatografía en columna (acetato de etilo:heptano 10 a 40%) para

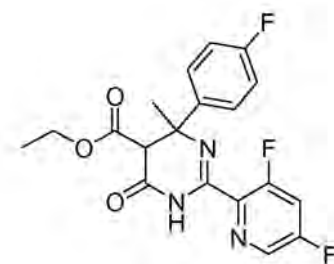
proporcionar el compuesto **19** (379 mg) en forma de un polvo de color amarillo claro que se utilizó como tal en la siguiente reacción.

Compuesto **20**

- 5 Al compuesto **19** (335 mg, 0,846 mmol) se añadió oxiclورو de fósforo (1,10 mL, 11,8 mmol) y la mezcla de reacción agitada se calentó a reflujo durante 30 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a sequedad bajo un flujo de nitrógeno. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y agua y se secó sobre un cartucho isolute HMN y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto **20** en forma de una espuma de color amarillo que se utilizó como tal en las siguientes etapas.

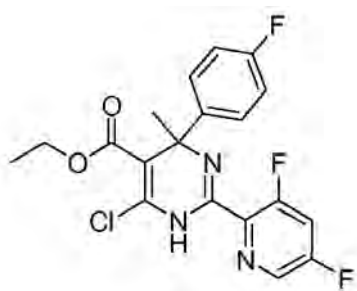
Compuesto **21**

- 10 Un vial de microondas se cargó con tolueno (4 mL) y agua (400 μ L) y esto se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadió compuesto **20** (100 mg) seguido por carbonato de cesio (944 mg, 2,9 mmol) y metiltrifluoroborato de potasio (153 mg, 1,26 mmol) y la mezcla de reacción se purgó durante otros dos minutos. A continuación se añadieron acetato de paladio(II) (10,9 mg, 0,048 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (27,7 mg, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se purgó durante otros dos minutos. El vial de microondas se lavó con nitrógeno y se tapó.
- 15 La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en diclorometano-agua (50 mL-50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron en vacío. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante elución en gradiente con EtOAc al 10% a 100% en heptanos y se purificó
- 20 adicionalmente mediante HPLC preparativa (Uptisphere C18 ODB – 10 μ m, 200 g, 5 cm). Fase móvil (disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, CH_3CN), resultando el compuesto **21** (4,6 mg).

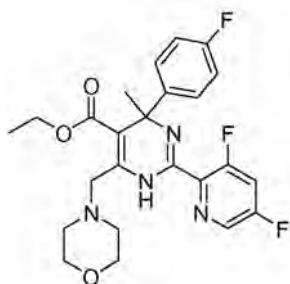
Compuesto **22**

Un tubo de presión se cargó con una varilla de agitación, malonato de dietilo (15,4 g, 96,1 mmol), 4-fluorofenilacetileno (15,0 g, 125 mmol), cloruro de indio(III) (1,06 g, 4,80 mmol) y o-xileno (35 mL) y se lavó con nitrógeno y se cerró. La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 135°C durante 17 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se utilizó como tal en la siguiente etapa.

- 5 Un tubo de presión se cargó con 3,5-fluoro-piridina-2-carboximidamida (2,91 g, 15,0 mmol), NMP (16,6 mL, 173 mmol) y *terc.*-butóxido de potasio (3,06 g, 27,3 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió parte de la mezcla de reacción arriba obtenida en o-xileno (13,6 mmol, 5 mL de mezcla de reacción en o-xileno) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró en vacío para separar o-xileno. A continuación, se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó (pH = 7) utilizando ácido clorhídrico acuoso (1M) (verificación con papel de pH). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se extrajo con éter diisopropílico (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron en vacío y se secaron a lo largo del fin de semana en un horno de vacío a 50°C. El aceite de color pardo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40-100% diclorometano en heptano). Las fracciones deseadas se concentraron en vacío, dando como resultado el compuesto **22** (740 mg) en forma de un polvo blanco.

Compuesto **23**

- 20 A un tubo con una varilla de agitación se añadieron el compuesto **22** (740 mg, 1,86 mmol) y oxicluro de fósforo (1,34 mL, 18,6 mmol) y el tubo se cerró con una tapa de Teflon. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos y se concentró a sequedad utilizando un flujo de nitrógeno a 40°C. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad, resultando el compuesto **23** (750 mg) en forma de un aceite pegajoso de color pardo oscuro que se utilizó como tal en la etapa siguiente.

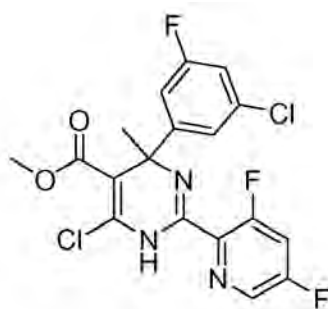
Compuesto **24**

- 25 Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, (morfolin-4-il)-metiltrifluoroborato de potasio (189 mg, 0,869 mmol), compuesto **23** (250 mg, 0,58 mmol), agua destilada (314 µl, 17,4 mmol) y se burbujeó a través 1,2-dimetoxietano (3 mL) y gas nitrógeno durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron carbonato de cesio (944 mg, 2,90 mmol), acetato de paladio(II) (13,1 mg, 0,058 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (33,2 mg, 0,0927 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 10 minutos en un horno de microondas. El producto se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución con 5-80% acetato de etilo en heptano) resultando el compuesto **24** (65 mg) en forma de un polvo blanco que se secó durante la noche en un horno de vacío a 50°C. Método A; Rt: 1,21 min. m/z : 475,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 474,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,95 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 2,37 – 2,48 (m, 4 H), 3,52 (d, J=15,6 Hz, 1 H), 3,57 – 3,69 (m, 5 H), 3,79 – 3,96 (m, 2 H), 7,09 (t, J=8,9 Hz, 2 H), 7,36 – 7,46 (m, 2 H), 8,05 (ddd, J=10,9, 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 9,61 (s, 1 H)

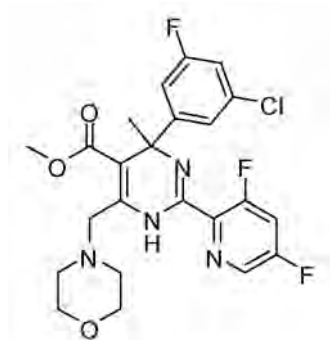
Compuesto **25**

Un tubo de microondas se cargó con una varilla de agitación, malonato de dimetilo (0,712 g, 5,39 mmol), 3-cloro-5-fluorofenilacetileno (1,00 g, 6,47 mmol), cloruro de indio(III) (71,5 mg, 0,324 mmol), xileno (3 mL) y se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se agitó entonces a 135°C durante 17 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de indio(III) (71,5 mg, 0,324 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 135°C durante 17 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se utilizó como tal.

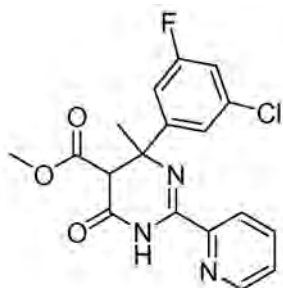
A un tubo de presión cargado con 3,5-fluoro-piridina-2-carboximidamida (1,15 g, 5,93 mmol), N-metilpirrolidona (6,57 mL, 68,2 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió terc.-butóxido de potasio (1,21 g, 10,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió parte de la mezcla de reacción anterior en xileno (5,39 mmol, 3 mL de disolución en xileno) y el tubo de presión se calentó y se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se neutralizó (pH = 7) con ácido clorhídrico acuoso (1M) (verificación con papel de pH). La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se extrajo con éter diisopropílico (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución 40-100% de diclorometano en heptano). Las fracciones deseadas se concentraron en vacío, resultando el compuesto **25** (400 mg) en forma de un aceite pegajoso de color pardo.

Compuesto **26**

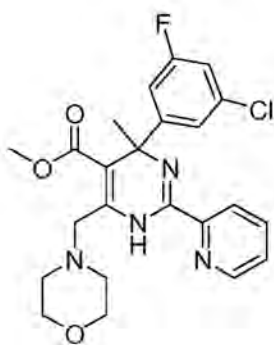
Un tubo se cargó con una varilla de agitación, compuesto **25** (400 mg, 0,826 mmol), oxicluro de fósforo (1,19 mL, 16,5 mmol) y se calentó a 120°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad utilizando un flujo de nitrógeno durante la noche a 40°C. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad, resultando el compuesto **26** (239 mg) en forma de un aceite pardo oscuro que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Compuesto **27**

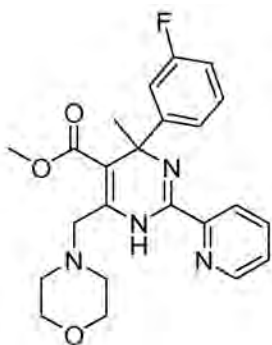
5 Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (182 mg, 0,833 mmol), compuesto **26** (239 mg, 0,556 mmol), agua destilada (301 μ l, 16,7 mmol) y se burbujó a través 1,2-dimetoxietano (2,88 mL) y gas nitrógeno durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron carbonato de cesio (905 mg, 2,78 mmol), acetato de paladio(II) (12,6 mg, 0,0556 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (31,9 mg, 0,0889 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 10 minutos en un horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. El producto se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (5 a 70% acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto **27** (19 mg) en forma de un polvo de color amarillo-blanco. Método A; Rt: 1,26 min. m/z : 495,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 494,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1,89 (s, 3 H), 2,48 – 2,65 (m, 4 H), 3,53 (s, 3 H), 3,67 (d, J=16,6 Hz, 1 H), 3,72 (d, J=16,6 Hz, 1 H), 3,78 (t, J=4,6 Hz, 4 H), 6,90 (dt, J=8,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,24-7,27 (m, 1 H), 7,30 (ddd, J=10,0, 7,9, 2,4 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 9,69 (s, 1 H)

Compuesto **28**

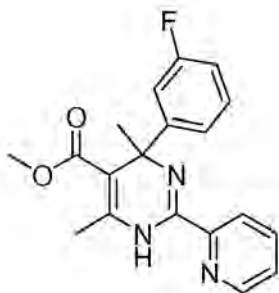
15 Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con malonato de dimetilo (1,21 g, 9,17 mmol), 3-cloro-5-fluorofenilacetileno (1,70 g, 11,0 mmol), tricloruro de indio(III) (243 mg, 1,10 mmol), xileno (6 mL) y se lavó con nitrógeno y se cerró. La mezcla de reacción se agitó a 135°C durante 40 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se utilizó como tal en la siguiente etapa. Un matraz de 50 mL de fondo redondo se cargó con hidrocloreuro de piridina-2-carboximidamida (1,52 g, 9,62 mmol), dimetilformamida (8,98 mL) y carbonato de sodio (2,91 g, 27,5 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió la mezcla de reacción en xileno obtenida anteriormente (9,17 mmol) y la mezcla obtenida se calentó y se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y se agitó durante 30 minutos y se extrajo con éter diisopropílico (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución 30 a 100% diclorometano: en heptano). Las fracciones deseadas se concentraron en vacío, resultando el compuesto **28** (1,14 g) en forma de un aceite pardo.

Compuesto **29**

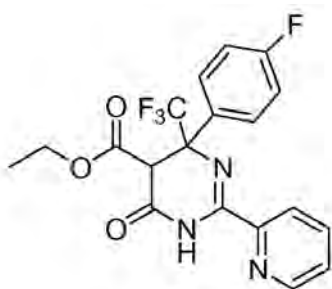
5 Bajo una atmósfera de nitrógeno un tubo se cargó con una varilla de agitación, compuesto **28** (1,14 g, 3,03 mmol) y oxiclورو de fósforo (4,37 mL, 60,7 mmol) y se calentó a 120°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad utilizando un flujo de nitrógeno durante la noche a 40°C. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo que se utilizó como tal en la siguiente etapa. Un tubo de microondas de 20 mL se cargó con una varilla de agitación, (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (1,03 g, 4,72 mmol), el residuo obtenido anteriormente (969 mg, 2,36 mmol), agua destilada (1,28 mL, 70,9 mmol) y 1,2-dimetoxietano (12,3 mL, 118 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron carbonato de cesio (4,62 g, 14.2mmol), acetato de paladio(II) (53,5 mg, 0,236 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (135 mg, 0,378 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 10 minutos en un horno de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. La capa de agua se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente 5 a 50% acetato de etilo en heptano) resultando el compuesto **29** (453 mg). Método A; Rt: 1,30 min. m/z : 459,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 458,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1,87 (s, 3 H), 2,52 – 2,69 (m, 4 H), 3,50 (s, 3 H), 3,69 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 3,76 (d, J=16,6 Hz, 1 H), 3,82 (t, J=4,5 Hz, 4 H), 6,90 (dt, J=8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,07 (dt, J=10,1, 1,9 Hz, 1 H), 7,24 (t, J= 1,8 Hz, 1 H), 7,38 (ddd, J=7,5, 5,0, 0,9 Hz, 1 H), 7,75 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 10,14 (s, 1 H).



20

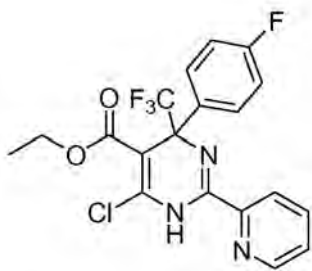
Compuesto **30**Compuesto **31**

Compuesto **29** (175 mg, 0,378 mmol) y acetato de potasio (148 mg, 1,51 mmol) se disolvieron en metanol (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó y se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió paladio sobre carbono (10%, 201 mg, 0,189 mmol) a la disolución que se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre dicalite bajo una atmósfera de nitrógeno y los sólidos se lavaron con metanol. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente 5-65% acetato de etilo en heptanos;) resultando compuesto **30** (66 mg) y compuesto **31** (13 mg).
 5 Compuesto **30**: Método A; Rt: 1,18 min. m/z : 425,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 424,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1,90 (s, 3 H), 2,51 – 2,68 (m, 4 H), 3,47 (s, 3 H), 3,67 (d, J=16,6 Hz, 1 H), 3,74 (d, J=16,6 Hz, 1 H), 3,81 (t, J=4,5 Hz, 4 H), 6,79 – 6,91 (m, 1 H), 7,13 – 7,20 (m, 1 H), 7,21 – 7,26 (m, 2 H), 7,36 (ddd, J=7,5, 5,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,73 (td, J=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,19 (dt, J=8,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,59 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,8 Hz, 1 H), 10,05 (s, 1 H) Compuesto **31**: Método A; Rt: 1,12 min. m/z : 340,4 (M+H)⁺ Masa exacta: 339,1
 10

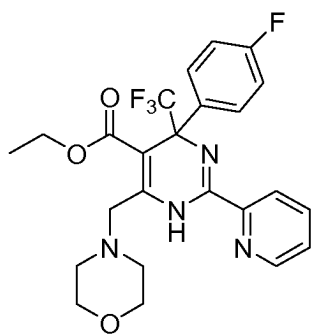
Compuesto **32**

THF (300 mL) se añadió lentamente a TiCl₄ (1 M en diclorometano; 20,3 mL 184,0 mmol) en un baño de hielo. Se añadió CCl₄ (4 mL). Luego se añadió una mezcla de 2,2,2,4'-tetrafluoro-acetofenona (18,9 g, 98,1 mmol) y malonato de dietilo (15,7 g, 98,1 mmol) a una temperatura entre 0-5°C. El recipiente se enjuagó con CCl₄ (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió gota a gota piridina (30,7 mL) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua hasta que el precipitado blanco se disolvió por completo. La mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico (250 mL).
 15 La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde 0 hasta 10% EtOAc en heptano. Las fracciones puras se reunieron y se concentraron, resultando 2-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etilideno)malonato de dietilo en forma de un líquido transparente (5,35 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,88 (t, J=1,0 Hz, 3 H), 1,27 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 3,99 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 4,33 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 7,28 – 7,37 (m, 2 H), 7,37 – 7,45 (m, 2 H).
 20

2-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etilideno)malonato de dietilo (15,4 mmol), (2,43 g, 15,4 mmol), hidrocloreuro de piridina-2-carboximidamida, acetato de potasio (2,27 g; 23,1 mmol) en DMF (23 mL) se agitó y se calentó a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se recogió en agua (50 mL) y diclorometano (50 mL). La capa orgánica se secó sobre un cartucho de isolute HM-N y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de 1 hasta 10% de metanol. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron. Las fracciones impuras se cristalizaron en mezclas de heptano/acetato de etilo 90/10. Los polvos blancos se separaron por filtración y se secaron en vacío durante la noche a 50°C, resultando el compuesto **32** (2,33 g). Los filtrados se reunieron y se concentraron, resultando un residuo oleoso (2,06 g) que se purificó adicionalmente por HPLC Prep en (RP Vydac Denali C18- 10 µm, 200 g, 5 cm). Fase móvil (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN), se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, resultando más compuesto **32** (1,48 g) en forma de un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,74 (t, J=7,0 Hz, 2 H), 1,14 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 3,68 – 3,83 (m, 1 H), 4,07 – 4,19 (m, 1 H), 4,57 – 4,65 (m, 1 H), 7,20 – 7,37 (m, 2 H), 7,61 – 7,81 (m, 2 H), 8,00 (dd, J=8,8, 5,5 Hz, 1 H), 8,05 – 8,14 (m, 1 H), 8,37 (dt, J=8,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,47 (dt, J=7,8, 1,0 Hz, 1 H), 8,68 – 8,78 (m, 1 H), 11,25 (s, 1 H), 11,42 (s, 1 H)
 25
 30
 35

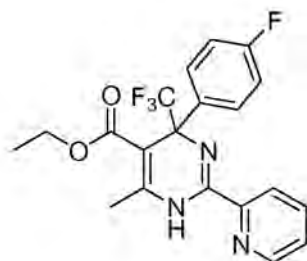
Compuesto **33**

- 5 Compuesto **32** (2,29 g, 5,48 mmol) disuelto en oxocloruro de fósforo (30 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y se vertió en disolución de NaHCO₃. La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. La capa orgánica se secó sobre un cartucho de isolute HM-N y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de 10 a 100% de EtOAc. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron, resultando el compuesto **33**, que se utilizó como tal en la siguiente reacción.

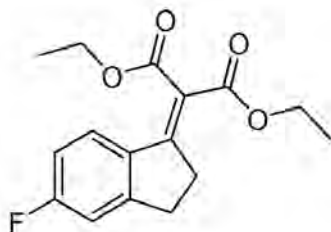
Compuesto **34**

Enantiómeros del compuesto racémico **34**: compuesto **34a** y compuesto **34b**

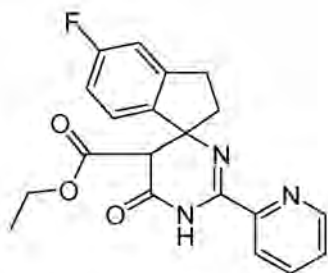
- 10 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de compuesto **33** (0,48 g, 1,04 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (0,34 g, 1,56 mmol), carbonato de potasio (0,216 g, 1,56 mmol), dioxano (47 mL) y agua destilada (9 mL). Se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (0,16 g, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró. El residuo se purificó mediante
- 15 cromatografía en columna, proporcionando el compuesto **34** (320 mg) que se utilizó para la separación de enantiómeros en SFC. Parte del residuo (253 mg) se separó en enantiómeros mediante SFC preparativa (Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm). Fase móvil (CO₂, MeOH), las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, resultando el compuesto **34a** (98,5 mg) y el compuesto **34b** (89 mg)
- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-*d*) ppm 1,00 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,51 – 2,65 (m, 4 H), 3,70 (s, 2 H), 3,81 (t, *J*=4,5 Hz, 4 H), 3,95 (dddd, *J*=18,3, 11,1, 7,2, 3,6 Hz, 2 H), 6,95 – 7,04 (m, 2 H), 7,42 (ddd, *J*=7,5, 4,9, 1,1 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J*=8,3, 5,3 Hz, 2 H), 7,79 (td, *J*=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 8,62 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 10,39 (s ancho, 1 H). Método E; Rt: 1,26 min. *m/z* : 493,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 492,2; SFC: OJ-H 500 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: MeOH al 5% (que contenía 0,2% de *i*PrNH₂) mantener 15,00 min; Temperatura de la columna: 30°C **34a**: 2,57 min; **34b**: 3,55 min.

Compuesto **35**

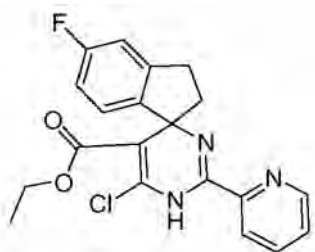
Se burbujeó nitrógeno a través de una disolución de compuesto **33** (145 mg, 0,314 mmol), y SnMe₄ (112 mg, 0,628 mmol) en DMF (2 mL) durante 10 minutos. Luego se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (80,3 mg, 0,157 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (25 mL), se lavó con agua (2 veces), se secó sobre un cartucho de isolate HM-N y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró y se concentró a sequedad en vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando elución en gradiente de 10 a 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se recogieron y concentraron a sequedad. El residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ como eluyente. Las fracciones de producto se recogieron y concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC Prep en (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm, 30x150mm). Fase móvil (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN), resultando el compuesto **35** (36 mg). Método E; Rt: 1,19 min. m/z : 408,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 407,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,00 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 3,87 – 4,02 (m, 2 H), 7,12 – 7,23 (m, 2 H), 7,53 (dd, J=8,5, 5,5 Hz, 2 H), 7,59 – 7,66 (m, 1 H), 7,94 – 8,01 (m, 1 H), 8,13 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,65 – 8,74 (m, 1 H), 10,10 (s, 1 H)

Compuesto **36**

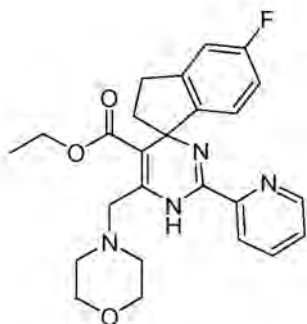
5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (20 g, 133 mmol) y malonato de dietilo (13,5 g, 146 mmol) se disolvieron en THF seco (560 mL). TiCl₄ (29,3 g, 266 mmol) en CH₂Cl₂ seco (260 mL) se añadió gota a gota a 0°C bajo N₂. Después de la adición, se añadió piridina (56 mL) gota a gota a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó durante una noche a 20°C. El sólido se separó mediante filtración. El filtrado se concentró en vacío y se añadió acetato de etilo (400 mL). El precipitado resultante se separó mediante filtración. El filtrado se lavó con salmuera (2 x 200 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó en alto vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo: de 100:0 a 10:1) resultando un residuo (9,8 g). El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida de alta resolución (C18, eluyente: CH₃CN/H₂O desde 15/85 a 45/55 con HCl al 0,1% como tampón). Las fracciones puras se recogieron y la mezcla se basificó con NaHCO₃ a pH = 8. Los componentes volátiles se separaron en vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó en vacío, resultando el compuesto **36** (5 g).

Compuesto **37**

5 Una mezcla del compuesto **36** (7 g, 23,9 mmol), piridina-2-carboximidamida (5,7 g) y Na_2CO_3 (7,6 g, 71,8 mmol) en DMF (70 mL) se agitó durante la noche a 60°C bajo N_2 . El disolvente se separó en vacío. El residuo obtenido se suspendió en diclorometano (100 mL) y el precipitado se separó mediante filtración. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. (Gradiente de eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo: desde 100:0 a 60:40) resultando el compuesto **37** (1,78 g). Método B; Rt: 1,12 min. m/z : 368,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 367,1

Compuesto **38**

10 Compuesto **37** (1,58 g, 4,3 mmol) en POCl_3 (7,9 mL, 86 mmol) se agitó durante 2 horas a 120°C . La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 acuosa (3x 20 mL) y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo: desde 100:0 a 70:30), resultando el compuesto **38** (1,1 g). Método B; Rt: 1,19 min. m/z : 386,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 385,1

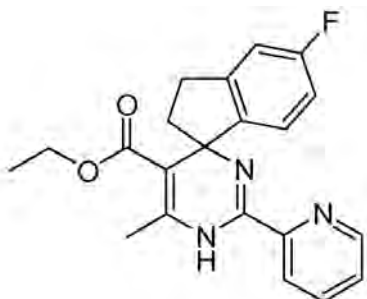


15 Compuesto **39**

20 Una mezcla del compuesto **38** (0,1 g, 0,26 mmol), trifluoro(morfolinometil)borato de potasio (0,11 g, 0,52 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,006 g, 0,026 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (0,015 g, 0,042 mmol) y Cs_2CO_3 (0,51 g, 1,55 mmol) en DME (1,4 mL) y H_2O (0,14 mL) se agitó bajo irradiación de microondas durante 20 minutos a 140°C bajo N_2 . Se añadieron agua (5 mL) y diclorometano (5 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 5 mL). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (5 mL). La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 5 mL) y se basificó con NaHCO_3 a pH = 7 ~ 8. La mezcla se extrajo con diclorometano (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en vacío, resultando el compuesto **39** (0,1 g). Método C; Rt: 3,24 min. m/z : 451,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 450,2

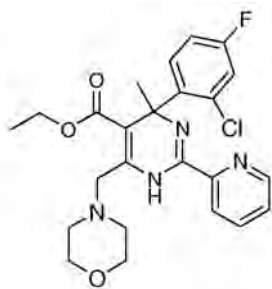
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 9,99 (s ancho, 1 H) 8,49 – 8,69 (m, 1 H) 8,16 (dt, *J*=8,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,71 (td, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1 H) 7,35 (ddd, *J*=7,5, 5,0, 1,1 Hz, 1 H) 7,04 (dd, *J*=8,3, 5,5 Hz, 1 H) 6,86 – 6,96 (m, 1 H) 6,73 – 6,86 (m, 1 H) 3,88 (q, *J*=7,3 Hz, 2 H) 3,80 – 3,85 (m, 4 H) 3,81 (d, *J*=16,6 Hz, 1 H) 3,71 (d, *J*=16,6 Hz, 1 H) 3,16 – 3,27 (m, 1 H) 2,92 – 3,03 (m, 1 H) 2,64 – 2,71 (m, 1 H) 2,57 – 2,63 (m, 4 H) 2,28 – 2,38 (m, 1 H) 0,89 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H)

5

Compuesto **40**

Una mezcla de compuesto **38** (0,2 g, 0,52 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,13 g, 1,04 mmol), catalizador PEPSI(TM)-IPr (0,035 g, 0,052 mmol) y K₂CO₃ (0,21 g, 1,55 mmol) en THF seco (4 mL) se agitó bajo irradiación de microondas durante 5 minutos a 150°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en capa fina (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1). El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida de alta resolución (C18, eluyente: CH₃CN/H₂O desde 15/85 a 45/55 con HCl al 0,1% como tampón). Las fracciones puras se recogieron y la mezcla se evaporó a sequedad, resultando el compuesto **40** (como una sal de HCl) (60 mg). Método C; Rt: 3,05 min. m/z : 366,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 365,2

10



15

Compuesto **41**

POPd (126 mg, 0,250 mmol) y carbonato de potasio (2,08 g, 15,0 mmol) se añadieron a una mezcla en agitación purgada con nitrógeno de 2-(1-cloroetilideno)malonato de dietilo (1,10 g, 5,00 mmol), ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico (1,57 g, 9,00 mmol), tetrahidrofurano (10,0 mL) y agua (1,0 mL) en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se selló con un septo de silicio y se sometió a irradiación de microondas durante 60 minutos a 100°C. La reacción se repitió un total de 5 veces, los recipientes de reacción separados se dejaron enfriar a temperatura ambiente, las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con heptano (600 mL) y se lavaron con carbonato de sodio (2 x 100 mL), agua (1 x 50 mL) y salmuera (50 mL). Después de secar (MgSO₄) los disolventes se separaron en vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice mediante elución en gradiente con acetato de etilo 0 a 6% en heptano, resultando 2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etilideno)malonato de dietilo en forma de un líquido (860 mg). Un tubo de presión con una varilla de agitación magnética, hidrocloreto de piridina-2-carboximidamida (0,594 g, 3,77 mmol) y N-metil-2-pirrolidona (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C. Se añadió terc.-butóxido de potasio (0,564 g, 5,03 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etilideno)malonato de dietilo (860 mg, 2,51 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (5 mL) y el tubo de presión se calentó y se agitó en un baño de aceite a 88°C durante 44 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se añadió ácido clorhídrico (1N, 4 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se extrajo con éter diisopropílico (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice mediante elución en gradiente con 30 a 100% diclorometano en heptanos. Las fracciones deseadas se concentraron en vacío, resultando 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-6-oxo-2-(piridin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (311 mg). Bajo una atmósfera de nitrógeno, 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-6-oxo-2-(piridin-2-il)-

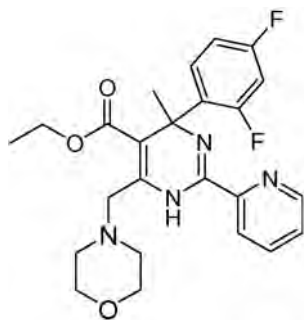
20

25

30

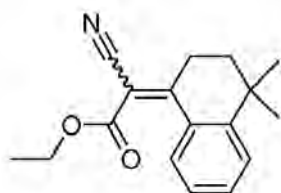
35

1,4,5,6-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (311 mg, 0,798 mmol) y oxiclورو de fósforo (1,48 mL, 16,0 mmol) se agitaron y calentaron a 110°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a sequedad en vacío. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL). Después de secar (Na₂SO₄), los compuestos volátiles se separaron en vacío, resultando un residuo (260 mg) que se utilizó como tal en la siguiente etapa. Un tubo de microondas (10 mL) se cargó con una varilla de agitación, (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (128 mg, 0,588 mmol), el residuo arriba obtenido (260 mg, 0,452 mmol), agua (245 µL, 13,6 mmol) y 1,2-dimetoxietano (2,35 mL) y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron bis(tri-terc.-butilfosfina)paladio(0) (23,1 mg, 0,0452 mmol) y carbonato de potasio (281 mg, 2,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 minutos. Después de enfriar, se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción y se añadió más butildi-1-adamantilfosfina (24,3 mg, 0,0678 mmol) y acetato de paladio(II) (10,2 mg, 0,0452 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La capa de agua se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con carbonato de sodio, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice mediante elución en gradiente con acetato de etilo 5% a 50% en heptano, resultando el compuesto **41** (73 mg). Método D; Rt: 1,22 min. m/z : 473,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 472,2 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0,92 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,92 (s, 3 H), 2,53 – 2,67 (m, 4 H), 3,67 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 3,77 – 3,90 (m, 7 H), 6,97 (td, J=8,4, 2,8 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,36 (ddd, J=7,5, 5,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J=9,0, 6,3 Hz, 1 H), 7,72 (td, J=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,13 (d ancho, J=7,8 Hz, 1 H), 8,61 (d ancho, J=4,5 Hz, 1 H), 10,19 (s, 1 H)

Compuesto **42**

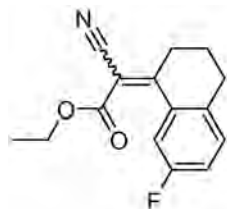
Se añadió POPd (582 mg, 1,16 mmol) a una mezcla agitada purgado con nitrógeno de 2-(1-cloroetiliden)malonato de dietilo (3,00 g, 13,6 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (3,22 g, 20,4 mmol), carbonato potásico (5,64 g, 40,8 mmol), tetrahidrofurano (16,0 mL) y agua (3,00 mL) en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se selló y se sometió a irradiación de microondas durante 1 hora a 100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 mL), se lavó con agua, carbonato de sodio saturado acuoso y agua (3 x 40 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice mediante elución en gradiente con acetato de etilo 0 a 15% en heptano, resultando 2-(1-(2,4-difluorofenil)etilideno)malonato de dietilo en forma de un aceite (1,06 g). Bajo una atmósfera de nitrógeno, un tubo de presión se cargó con una varilla de agitación magnética, hidrocloreto de piridina-2-carboximidamida (268 mg, 1,70 mmol), N,N-dimetil-formamida (13,2 mL), terc.-butóxido de potasio (382 mg, 3,41 mmol) y 2-(1-(2,4-difluorofenil)etilideno) malonato de dietilo (508 mg, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó a 60°C durante 45 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 mL) y la emulsión resultante (pH = 7) se neutralizó con ácido clorhídrico (1N). La mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. N,N-dimetilformamida se co-evaporó utilizando tolueno y el aceite amarillo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en heptano en un gradiente de 10 a 40%. Las fracciones deseadas se concentraron en vacío, proporcionando 4-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-oxo-2-(piridin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (203 mg). Bajo una atmósfera de nitrógeno, un tubo se cargó con una varilla de agitación, 4-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-oxo-2-(piridin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (137 mg, 0,367 mmol) y oxiclورو de fósforo (0,509 mL, 5,48 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (3 x 10 mL), se secó (isolute HM-N) y se evaporó, resultando 6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2-(piridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (154 mg) en forma de un polvo amarillo que se utilizó como tal en la siguiente etapa. Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, (morfolin-4-il)-metiltrifluoroborato de potasio (381 mg, 1,84 mmol), 6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2-(piridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (154 mg, 0,354 mmol), carbonato de cesio (1,38 g, 4,25 mmol), agua destilada (300 µL) y tolueno (3 mL). Se

5 burbujeó gas nitrógeno a través durante 5 minutos y bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron acetato de paladio(II) (16,0 mg, 0,0708 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (40,6 mg, 0,113 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (50 mL). La mezcla se lavó con carbonato de sodio saturado acuoso (2 x 5 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró a sequedad para proporcionar un residuo pegajoso de color pardo. Este residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice mediante elución en gradiente con 0 a 2% de metanol (amoníaco 7N) en diclorometano y de nuevo mediante gradiente de elución con 0 a 2% de metanol en diclorometano, resultando el compuesto **42** (81 mg) después de secar durante la noche en estufa de vacío a 50°C. Método A; Rt: 1,23 min. m/z : 457,4 (M+H)⁺ Masa exacta:456,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): ppm 1,00 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 2,54 – 2,65 (m, 4 H), 3,65 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 3,77 – 3,85 (m, 5 H), 3,92 (m, 2 H), 6,69 (ddd, J=11,7, 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 6,78-6,86 (m, 1 H), 7,36 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,44 (td, J=9,0, 6,5 Hz, 1 H), 7,72 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,14 (dt, J=7,8, 1,1 Hz, 1 H), 8,60 (ddd, J=4,8, 1,5, 0,8 Hz, 1 H), 10,10 (s ancho, 1 H)

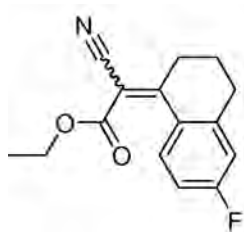
Compuesto **43a**15 **Procedimiento C:**

Una mezcla de HOAc (3,82 mL, 66,74 mmol), 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (5 g, 28,7 mmol), cianoacetato de etilo (3,37 mL, 31,6 mmol), benceno (19 mL), beta-alanina (0,639 g, 7,17 mmol) se calentó a reflujo en un aparato Dean Stark durante ~ 65 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en H₂O (100 mL) que contenía NaHCO₃ (12,6 g) y se agitó durante 20 minutos. La capa acuosa resultante se extrajo con tolueno. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío, resultando el compuesto **43a** en forma de un aceite que se utilizó como tal.

Otros compuestos obtenidos utilizando condiciones similares a las descritas en el procedimiento C:

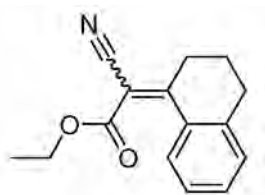


Compuesto **43b** utilizando 7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona como material de partida

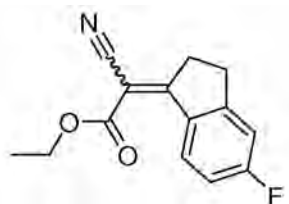


25

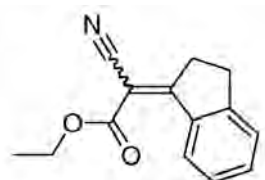
Compuesto **43c** utilizando 6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona como material de partida



Compuesto **43d** utilizando 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona como material de partida y 17 horas de tiempo de reacción.

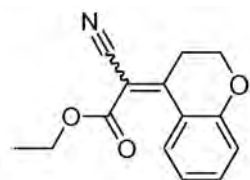


Compuesto **43e** utilizando 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona como material de partida

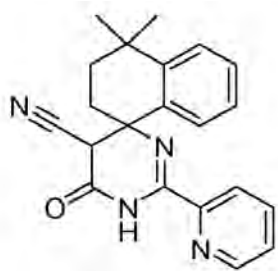


5

Compuesto **43f** utilizando 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona como material de partida

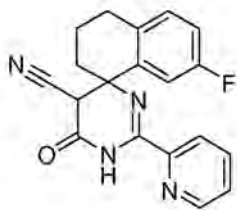


Compuesto **43g** utilizando croman-4-ona como material de partida y 20 horas de tiempo de reacción



Compuesto **44**

- 10 Compuesto **43a** (mezcla en bruto, 3 g, 11,14 mmol), hidrocloreto de piridina-2-carboximidamida (1,93 g, 12,25 mmol), Na_2CO_3 (1,77 g, 16,7 mmol) y DMF (13,6 mL) se calentaron en un tubo de presión en un baño de aceite a 75°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El residuo de resultante se recogió en agua- CH_2Cl_2 (150 mL/150 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), filtraron y concentraron en vacío. El residuo obtenido se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 isocrático).
- 15 Las fracciones deseadas se concentraron en vacío, proporcionando el compuesto **44**, que se utilizó como tal. Método A; Rt: 1,09 min. m/z : 345,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 344,2;

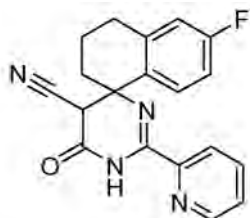


Compuesto 45

Procedimiento D:

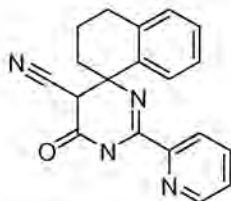
5 Compuesto **43b** (9,4 g, 36,3 mmol), hidroclicloruro de piridina-2-carboximidamida (6,86 g, 43,5 mmol), KOAc (5,34 g, 54,4 mmol) y DMF (87 mL) se calentaron en un tubo de presión a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El residuo de se recogió en agua-CH₂Cl₂ (150 mL-150 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces (CH₂Cl₂, 2 x 100 mL) y los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío, proporcionando un aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (gradiente de elución: EtOAc-heptano 1:9 a 3:7) proporcionando el compuesto **45** (4,7 g) que se utilizó como tal. Método E; Rt: 0,95 min. m/z : 335,1 (M+H)⁺

10 Masa exacta: 334,1;



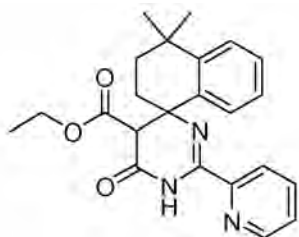
Compuesto 46

Preparado de acuerdo con el procedimiento D, partiendo del compuesto **43c**, purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: CH₂Cl₂-MeOH 100:0 -> 98:2). Método A; Rt: 0,99 min. m/z : 335,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 334,1;



15 Compuesto 47

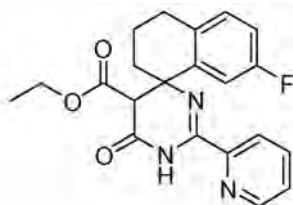
Preparado de acuerdo con el procedimiento D, partiendo del compuesto **43d** Método A; Rt: 0,97 min. m/z : 317,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 316,1;



Compuesto 48

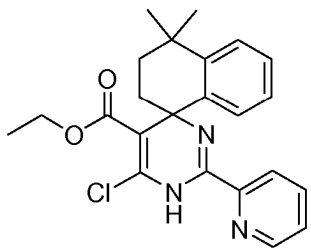
Procedimiento E:

- 5 EtOH (30 mL) se saturó con HCl (se burbujeó gas a través del mismo) durante 90 minutos. Se añadió compuesto **44** (0,5 g, 1,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas en un baño de aceite a 60°C. La mezcla de reacción resultante se concentró en vacío y se recogió en CH₂Cl₂ (50 mL)/H₂O (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). Los extractos reunidos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío proporcionando el compuesto **48** (560 mg) en forma de un aceite que se utilizó como tal. Método A; Rt: 1,24 min. m/z : 392,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 391,2;



Compuesto 49

- 10 Compuesto **45** (1 g, 2,991 mmol) en EtOH (10 mL) en un tubo de presión se enfrió en un baño de hielo bajo una corriente suave de nitrógeno. La mezcla se trató gota a gota con H₂SO₄ concentrado (3,2 mL, 59,8 mmol) y el vial se tapó. La mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 40°C durante 20 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió H₂O (20 mL). NaHCO₃ (10,05 g, 119,6 mmol) se añadió en porciones con agitación. Se extrajo la capa acuosa (3 x 100 mL) y los extractos reunidos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo obtenido se cromatografió utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH 98:2 isocrático). Las fracciones deseadas se concentraron en vacío, proporcionando el compuesto **49**, que se utilizó como tal.

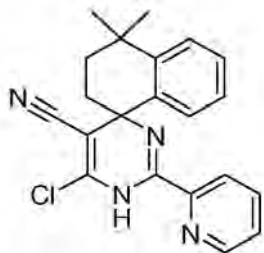


Compuesto 50

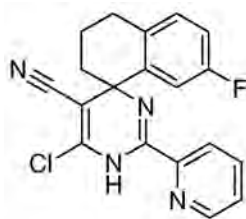
Procedimiento F:

- 20 Compuesto **48** (560 mg) se trató con POCl₃ (5 mL, 53,8 mmol) y esto se agitó en un baño de aceite a 105-110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentró en vacío. El residuo se trató con hielo-agua y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ isocrático), proporcionando el compuesto **50** (359 mg) en forma de un sólido amarillo que se utilizó como tal. Método E; Rt: 1,34 min. m/z : 410,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 409,2;

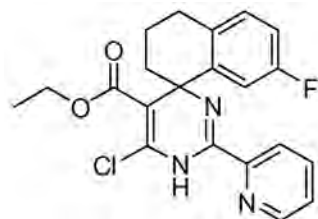
Preparados de forma similar a como se describe en el procedimiento F:



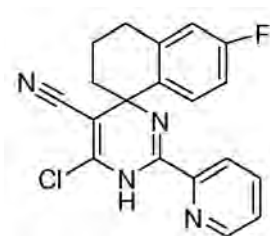
- 25 Compuesto **51** partiendo del compuesto **44**. Método A; Rt: 1,28 min. m/z : 363,4 (M+H)⁺ Masa exacta: 362,1;



Compuesto **52** partiendo del compuesto **45**. Este compuesto se utilizó como tal sin cromatografía en columna. Método A; Rt: 1,17 min. m/z : 353,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 352,1;

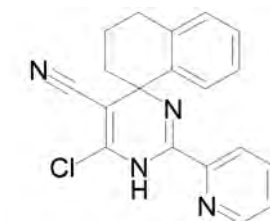


Compuesto **53** partiendo del compuesto **49**. Método D; Rt: 1,29 min. m/z : 400,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 399,1;

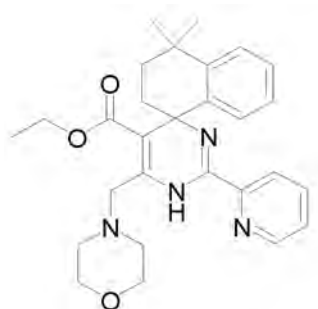


5

Compuesto **54** partiendo del compuesto **46**.



Compuesto **55** partiendo del compuesto **47**. Se agitó a 120°C en lugar de 105°C durante 1 hora, compuesto utilizado como tal, sin cromatografía en columna de gel de sílice. Método A; Rt: 1,17 min. m/z : 335,3 (M+H)⁺ Masa exacta:334,1;



Compuesto **56**

10 **Procedimiento G:**

Un vial de microondas se cargó con compuesto **50** (0,1 g, 0,244 mmol), Cs₂CO₃ (0,477 g, 1,464 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (0,101 g, 0,488 mmol), agua (0,13 mL, 7,32 mmol) y DME (1,3 mL, 12,2 mmol). Esta mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se añadió acetato de paladio(II) (0,0055 g, 0,0244

mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (0,014 g, 0,039 mmol) y la mezcla de reacción se purgó durante otros 2 minutos. El vial se tapó y se agitó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró en vacío y el residuo se recogió en H₂O-CH₂Cl₂ (50 mL/50 mL) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). Los extractos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución de EtOAc-heptano 10:90 -> 50:50). Las fracciones deseadas se concentraron en vacío proporcionando el compuesto **56** en forma de un polvo amarillo (44,7 mg). Método A; Rt: 1,34 min. m/z : 475,3 (M+H)⁺ Masa exacta:474,3;

5 ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d): ppm 0,70 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,39 – 1,43 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H), 1,90 – 1,99 (m, 1 H), 2,45 – 2,55 (m, 2 H), 2,57 – 2,68 (m, 4 H), 3,68 – 3,74 (m, 1 H), 3,71 (d, J=16,5 Hz, 1 H), 3,83
10 (t, J=4,6 Hz, 4 H), 3,85 – 3,91 (m, 1 H), 3,88 (d, J=16,4 Hz, 1 H), 7,05 (ddd, J=7,6, 7,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,13 (ddd, J=7,9, 7,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,32 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=7,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,68 (td, J=7,7, 1,7 Hz, 1 H), 8,18 (dt, J=8,0, 1,1 Hz, 1 H), 8,57 (ddd, J=4,8, 1,7, 0,9 Hz, 1 H), 10,01 (s, 1 H)

Preparados de acuerdo con el procedimiento G:

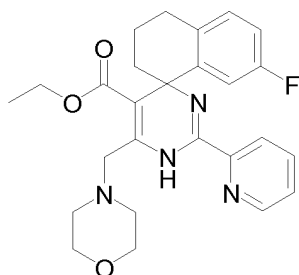


15 Compuesto **57** partiendo del compuesto **51**. Método F; Rt: 6,63 min. m/z : 428,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 427,2;



Compuesto **58** partiendo del compuesto **52**

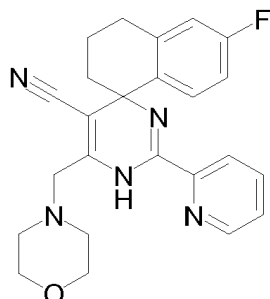
Se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con CH₂Cl₂-MeOH 100:0 -> 98:2), se trituró con heptano/éter diisopropílico. Método A; Rt: 1,20 min. m/z : 418,5 (M+H)⁺ Masa exacta: 417,2;



20

Compuesto **59** partiendo de compuesto **53**; ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0,83 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,71 – 1,78 (m, 1 H), 2,02 – 2,09 (m, 1 H), 2,23 – 2,30 (m, 1 H), 2,30 – 2,36 (m, 1 H), 2,56 – 2,68 (m, 4 H), 2,74 – 2,88 (m,

2 H), 3,74 (d, $J=16,8$ Hz, 1 H), 3,80 – 3,86 (m, 6 H), 3,90 (d, $J=16,8$ Hz, 1 H), 6,77 (td, $J=8,4, 2,8$ Hz, 1 H), 6,89 (dd, $J=10,3, 2,7$ Hz, 1 H), 7,03 (dd, $J=8,4, 5,8$ Hz, 1 H), 7,34 (ddd, $J=7,5, 4,8, 1,2$ Hz, 1 H), 7,70 (td, $J=7,7, 1,7$ Hz, 1 H), 8,16 (dt, $J=8,0, 1,1$ Hz, 1 H), 8,58 (ddd, $J=4,8, 1,7, 1,0$ Hz, 1 H), 10,09 (s, 1 H); Método A; Rt: 1,38 min. m/z : 465,2 ($M+H$)⁺ Masa exacta: 464,2;



5

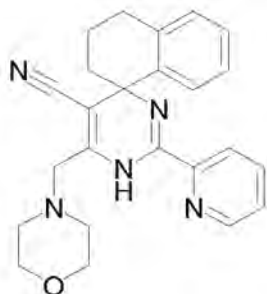
Compuesto **60** partiendo del compuesto **54**

Se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice mediante elución en gradiente con EtOAc-heptano 10:90 a 50:50. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 1,93 – 2,29 (m, 4 H), 2,54-2,61 (m, 4 H), 2,83 – 2,95 (m, 2 H), 3,52 (d, $J_{ab}=15,1$ Hz, 1 H), 3,56 (d, $J_{ab}=15,1$ Hz, 1 H), 3,77-3,82 (m, 4 H), 6,80 – 6,91 (m, 2 H), 7,24 (dd, $J=8,7, 5,9$ Hz, 1 H), 7,37 – 7,41 (m, 1 H), 7,75 (td, $J=7,8, 1,5$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 9,70 (s, 1 H). Método A; Rt: 1,19 min. m/z : 418,5 ($M+H$)⁺ Masa exacta: 417,2;

10

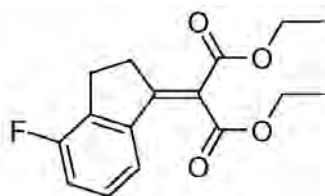
La mezcla racémica se separó en enantiómeros **60a** y **60b** mediante SFC preparativa sobre Chiralpak Diacel AD (30 x 250 mm). Fase móvil (CO₂, iPrOH con iPrNH₂ al 0,2%), proporcionando compuesto **60a** y compuesto **60b**, ambos en forma de polvos amarillos. SFC: Columna: AD-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: iPrOH al 10% (que contiene iPrNH₂ al 0,2%) en CO₂, mantener 15,00 min, Temperatura: 30°C, Rt: Compuesto **60a**: 5,62 min, **60b**: 8,72 min

15



Compuesto **61** partiendo del compuesto **55**; se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice mediante elución en gradiente con EtOAc-heptano 10:90 a 50:50. Precipitó en éter diisopropílico-CH₃CN. Método A; Rt: 1,17 min. m/z : 400,5 ($M+H$)⁺ Masa exacta: 399,2;

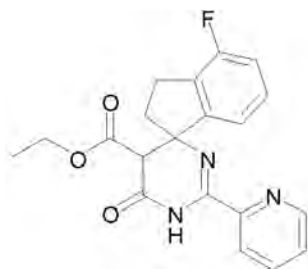
20



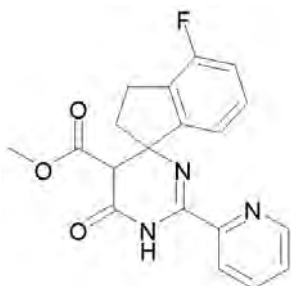
Compuesto **62**

Una disolución de 4-fluoro-1-indanona (10 g, 66,6 mmol), malonato de dietilo (11,734 g, 73,3 mmol) en tetrahidrofurano (278 mL) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tetracloruro de titanio (140 mL, 140 mmol, 1 M en diclorometano) se añadió gota a gota seguido de piridina (27,8 mL, 345 mmol). La mezcla resultante

- se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 200 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en heptano en un gradiente de 0 a 10%. Todas las fracciones deseadas se reunieron y se evaporaron hasta obtener un volumen de ~ 200 mL. Se añadió más heptano y el precipitado naranja formado se filtró y se lavó con heptano. El filtrado obtenido se concentró a sequedad en vacío, resultando el compuesto **62** (8,81 g) en forma de un aceite naranja que solidificó al reposar.

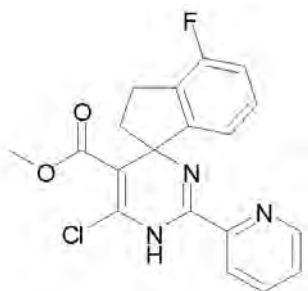
Compuesto **63**

- Bajo una atmósfera de nitrógeno, un matraz de fondo redondo se cargó con una varilla de agitación magnética, hidrocloreto de piridina-2-carboximidamida (9,50 g, 60,3 mmol), N,N-dimetil-formamida (120 mL) y carbonato de sodio (12,8 g, 121 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió compuesto **62** (8,81 g, 30,1 mmol) y la mezcla de reacción se selló con un septo de caucho y se calentó a 70°C durante 17 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (300 mL) y se extrajo con éter diisopropílico (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en heptano en un gradiente de 0 a 100%. Las fracciones deseadas se concentraron en vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en heptano al 30%. Las fracciones deseadas se concentraron en vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano 100%, resultando el compuesto **63** (430 mg)

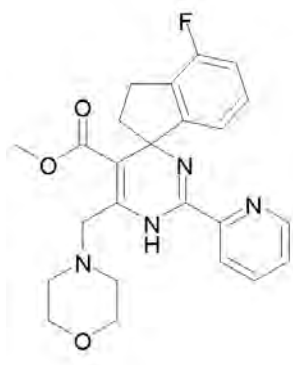


- 20 Compuesto **64**

- Un matraz de 100 mL de fondo redondo se cargó con compuesto **63** (430 mg, 1,17 mmol), metanol (14,9 mL) y KOtBu (197 mg, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80°C durante 17 horas. La mezcla se concentró en vacío y el residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se secaron, resultando el compuesto **64** (300 mg) en forma de una espuma sólida que se utilizó como tal.

Compuesto **65**

- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un tubo se cargó con una varilla de agitación, compuesto **64** (300 mg, 0,841 mmol) y oxiclورو de fósforo (1,17 mL, 12,6 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 120°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad en vacío, resultando el compuesto **65** (311 mg) en forma de una espuma de color amarillo pardo que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Compuesto **66**

Enantiómeros del compuesto racémico **66**: Compuesto **66a** y Compuesto **66b**

- 10 Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, sal interna (morfolin-4-il)metiltrifluorborato (287 mg, 1,61 mmol), compuesto **65** (300 mg, 0,807 mmol), carbonato de cesio (1,57 g, 4,84 mmol), agua (0,44 µL) y 1,2-dimetoxietano (4 mL) y se burbujeó nitrógeno gas a través durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron juntos acetato de paladio(II) (18,3 mg, 0,0807 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (46,3 mg, 0,129 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C en un horno de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con carbonato de sodio saturado acuoso (2 x 5 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en heptano en un gradiente de 5 a 100%, resultando el compuesto **66** (250 mg). Compuesto **66** (200 mg) se purificó adicionalmente mediante Prep SFC en (Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm). Fase móvil (CO₂, metanol con iPrNH₂ al 0,2%), las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en metanol y se evaporaron de nuevo, proporcionando el compuesto **66a** (70 mg) y el compuesto **66b** (80 mg) después de secar durante la noche en un horno de vacío a 50°C. Método A; Rt: 1,23 min. m/z : 437,5 (M+H)⁺ Masa exacta:436,2;
- 15 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 2,35 (ddd, J=13,1, 9,1, 3,9 Hz, 1 H), 2,56 – 2,68 (m, 5 H), 2,96-3,12 (m, 1 H), 3,14 – 3,32 (m, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 3,71 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 3,79 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 3,83 (t, J=4,5 Hz, 4 H), 6,80 – 6,93 (m, 2 H), 7,12 (td, J=7,8, 5,0 Hz, 1 H), 7,34 (ddd, J=7,4, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,70 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,15 (dt, J=8,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,58 (d ancho, J=4,3 Hz, 1 H), 10,03 (s ancho, 1 H); SFC: Columna: OJ-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: 5% EtOH (que contiene iPrNH₂ al 0,2%) en CO₂, mantener 15,00 min, Temperatura: 30°C, Rt: Compuesto **66a**: 5,26 min, **66b**: 8,34 min
- 20
- 25

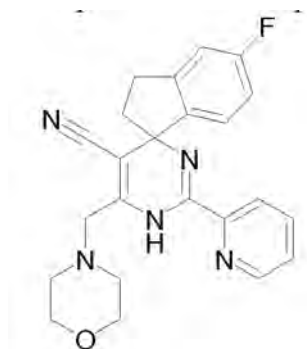
Compuesto **67**

- 30 Partiendo del Compuesto **43e** utilizando el procedimiento D, utilizando Na₂CO₃ en lugar de KOAc, calentamiento a 70°C durante 1 hora en lugar de 110°C durante 1 hora. La purificación se realizó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con CH₂Cl₂ como eluyente.



Compuesto 68

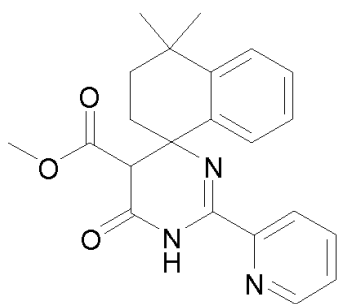
Preparado a partir del compuesto 67 utilizando el procedimiento F, calentamiento durante 1,5 horas a 100°C.



Compuesto 69

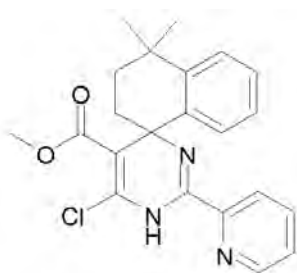
Preparado de acuerdo con el procedimiento G. El compuesto se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: CH₂Cl₂-MeOH 100:0 a 98:2).

- 5 Método A; Rt: 1,14 min. m/z : 404,2 (M+H)⁺ Masa exacta:403,2;
 10 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 2,45 (ddd, J=13,2, 8,5, 5,8 Hz, 1 H), 2,50 – 2,67 (m, 5 H), 3,04 – 3,22 (m, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,79 (t, J=4,8 Hz, 4 H), 6,88 (td, J=8,7, 2,3 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J=8,4, 5,1 Hz, 1 H), 7,39 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,75 (td, J=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,57 – 8,62 (m, 1 H), 9,67 (s ancho, 1 H)



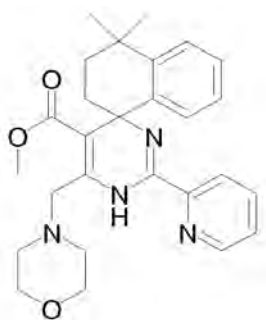
Compuesto 70

Preparado de acuerdo con el procedimiento E, partiendo de compuesto 44, utilizando MeOH en lugar de EtOH. El residuo obtenido se utilizó sin purificación adicional.



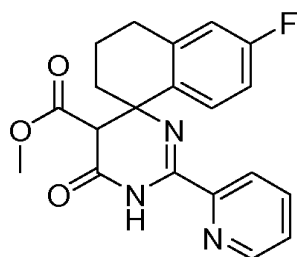
Compuesto 71

Preparado de acuerdo con el procedimiento F, partiendo del compuesto **70** a 110°C durante 1 hora. Método A; Rt: 1,33 min. m/z : 396,2 (M+H)⁺ Masa exacta:395,1



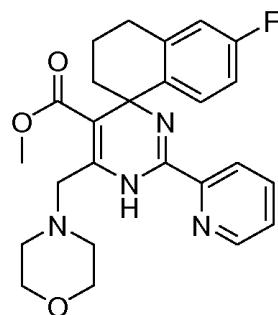
Compuesto 72

- 5 Preparado de acuerdo con el Procedimiento G partiendo del compuesto **71**, purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando gradiente de EtOAc-heptano 0:100 a 50:50 de elución. Método A; Rt: 1,39 min. m/z : 461,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 460,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1,34 (s, 3 H), 1,40 – 1,47 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H), 1,90 – 1,97 (m, 1 H), 2,44 – 2,57 (m, 2 H), 2,57 – 2,68 (m, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 3,55 – 3,98 (d, J=16,6 Hz, 1 H), 3,80 – 3,88 (m, 5 H), 7,03 – 7,19 (m, 3 H), 7,29 – 7,39 (m, 2 H), 7,68 (td, J=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,17 (dt, J=8,0 Hz, 1,0 Hz, 1 H), 8,55 – 8,58 (m, 1 H), 10,00 (s, 1 H)
- 10



Compuesto 73

Preparado de acuerdo con el procedimiento E, partiendo de compuesto **46**, utilizando MeOH en lugar de EtOH y agitando durante 16 horas a 60°C.



Compuesto 74

Preparado de acuerdo con el procedimiento F, seguido del procedimiento G, partiendo del compuesto **73**, purificado por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando gradiente de elución con CH₂Cl₂-MeOH 100:0 a 98:2). Método A; Rt: 1,27 min. m/z : 451,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 450,2;

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): ppm 1,72 – 1,82 (m, 1 H), 2,03 – 2,10 (m, 1 H), 2,25 – 2,38 (m, 2 H), 2,59 – 2,67 (m, 4 H), 2,83 – 2,90 (m, 2 H), 3,38(s, 3 H), 3,73 (d, J= 16,6 Hz, 1 H), 3,80 – 3,87 (m, 5 H), 6,74 – 6,83 (m, 2 H), 7,14-7,19 (m, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 7,71 (td, J=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,57-8,61 (m, 1 H), 9,99 (s, 1 H)

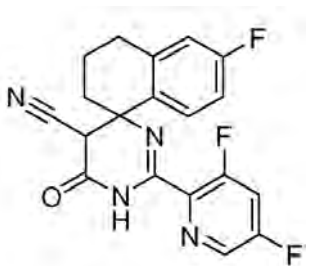
Compuesto **75**

- 10 Preparado partiendo del Compuesto **43f** de acuerdo con el procedimiento D, utilizando Na₂CO₃ en lugar de KOAc, calentamiento a 75°C durante 2 horas en lugar de 110°C durante 1 hora. La purificación se realizó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con CH₂Cl₂ como eluyente.

Compuesto **76**

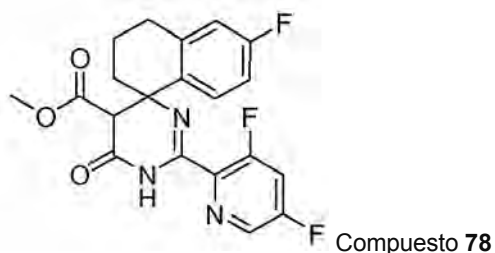
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento F, seguido del procedimiento G, partiendo del compuesto **75**, purificado por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando gradiente de elución con CH₂Cl₂-MeOH 100:0 a 98:2). Método A; Rt: 1,11 min. m/z : 386,2 (M+H)⁺ Masa exacta:385,2;

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 2,37 – 2,49 (m, 1 H), 2,50 – 2,61 (m, 5 H), 3,02 – 3,25 (m, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,79 (t, J=4,8 Hz, 4 H), 7,12 – 7,34 (m, 4 H), 7,38 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,74 (td, J=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 9,64 (s ancho, 1 H)

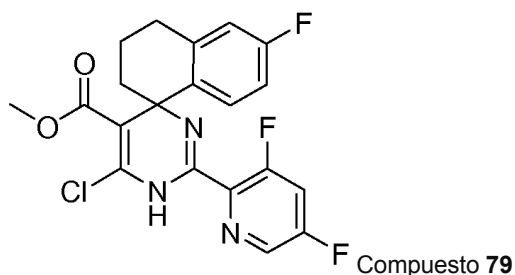
Compuesto **77**

- 20 Compuesto **43c** (1000 mg, 3,86 mmol), 3,5-difluoro-2-piridina carboximidamida (727 mg, 4,63 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL) se calentaron en un tubo de presión a 40°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El residuo obtenido se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-heptano 1:9 a 10:0) proporcionando el compuesto **77** (670

mg) en forma de un sólido blanco que se utilizó como tal en la siguiente reacción. Método A; Rt: 0,98 min. m/z : 371,1 (M+H)⁺ Masa exacta:370,1.



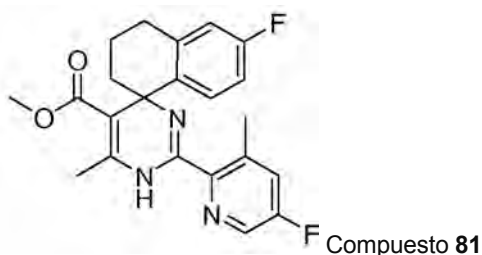
- 5 Un tubo de presión se cargó con metanol (25 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. A continuación, se hizo burbujear a través HCl gas durante 30 minutos, mientras se continuaba el enfriamiento. Se añadió el compuesto 77 (670 mg) y agua (destilada, 78 μ L, 4,3 mmol) y el tubo de presión se cerró y se agitó mientras se continuaba el enfriamiento durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 40°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró en vacío, se recogió en CH₂Cl₂- agua (50 mL/50 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces más (2 x 50 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío, proporcionando el compuesto impuro 78 en forma de un aceite de color pardo que se utilizó como tal en la siguiente etapa.
- 10



- 15 Compuesto 78 (693 mg) se disolvió en oxiclورو de fósforo (5 mL, 53,8 mmol) y esta mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora en un baño de aceite a 110°C. La mezcla de reacción de color pardo oscuro se concentró en vacío, se trató con hielo-agua (50 mL) y la mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa obtenida se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo de color pardo oscuro se cromatógrafió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ isocrático) proporcionando el compuesto 79 (180 mg) en forma de un sólido amarillo. Método A; Rt: 1,17 min. m/z : 422,1 (M+H)⁺ Masa exacta:421,1;



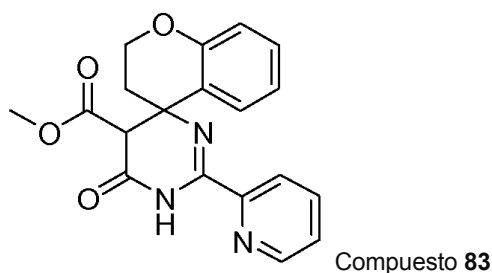
20



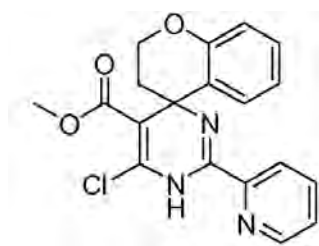
Compuesto **79** (0,18 g) se disolvió en DMF (2,6 mL) en un vial de microondas y esto se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. A continuación, se añadió tetrametilestaño (0,084 mL, 0,61 mmol) seguido por bis(tri-
 5 butilfosfina)paladio (0,021 g, 0,041 mmol) y el vial se purgó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación con microondas a 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se co-evaporó con tolueno (2 x 5 mL). El residuo obtenido se recogió en agua-CH₂Cl₂ (30 mL-30 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en (RP SunFire Prep C18
 10 OBD-10 μm, 30x150mm). Fase móvil (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN) proporcionando el compuesto **80** (69 mg) y el compuesto **81** (4,6 mg). Compuesto **80**: Método A; Rt: 1,16 min. m/z : 402,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 401,1; ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d): mezcla tautomérica 70/30 (ambas se describen): ppm 1,70 – 1,78 (m, 1 H), 1,80 – 1,86 (m, 2 H), 2,06 – 2,14 (m, 1 H), 2,34 (s, 7 H), 2,39 (s, 3 H), 2,76 – 2,81 (m, 2 H), 2,81 – 2,88 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 6,75 – 6,81 (m, 3 H), 6,87 (td, J=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,19 – 7,23 (m, 1 H), 7,24 (ddd, J=10,0, 8,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,32 (ddd, J=10,3, 8,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,55 (dd, J=8,7, 5,9 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,24 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=2,2 Hz, 1 H); Compuesto **81**: Método A; Rt: 1,27 min. m/z : 398,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 397,2;



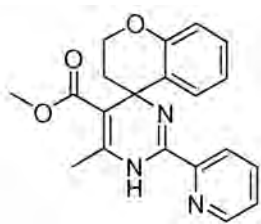
Preparado de acuerdo con el procedimiento D, calentando a 70°C durante 3 horas utilizando bicarbonato de sodio (6 equiv) en lugar de KOAc, partiendo del compuesto **43g**, purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: CH₂Cl₂-MeOH 100:0 - > 98:2). Método A; Rt: 0,86 min. m/z : 319,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 318,1;



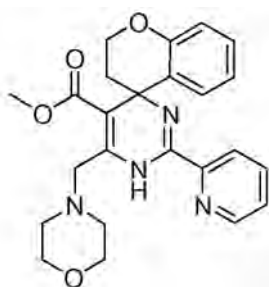
Un tubo de presión se cargó con metanol (30 mL) y se enfrió en un baño de agua helada. A continuación, se burbujeó a través HCl gas durante 40 minutos mientras se continuaba el enfriamiento. Compuesto **82** (1 g) se añadió a la mezcla, el tubo se cerró y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos en el baño de hielo-agua. Seguidamente, la mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El residuo se recogió en H₂O-CH₂Cl₂ (50 mL-50 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo utilizando CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Los extractos reunidos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío, proporcionando el compuesto **83** impuro (890 mg) en forma de un
 25 aceite ligeramente pardo que se utilizó como tal en la siguiente reacción.
 30

Compuesto **84**

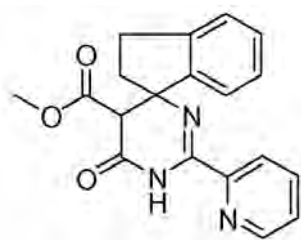
Preparado de acuerdo con el procedimiento F, partiendo del compuesto **83**. Método A; Rt: 1,12 min. m/z : 370,1 (M+H)⁺ Masa exacta:369,1;

Compuesto **85**

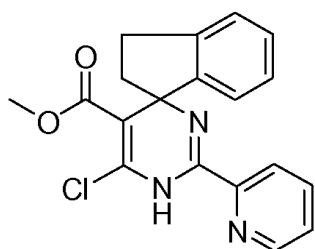
- 5 Compuesto **84** (220 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3,4 mL) en un vial de microondas y esto se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Luego se añadió tetrametilestano (111 μ L, 0,8 mmol) seguido por bis(tri-
 10 butilfosfina)paladio (82 mg, 0,16 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación con microondas a 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se co-
 evaporó con tolueno (2 x 5 mL). Después se recogió en H₂O-CH₂Cl₂ (30 mL-30 mL) y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron
 15 en vacío. El residuo se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de CH₂Cl₂-metanol 100:0 a 98:2), se concentraron las fracciones que contenían el compuesto y se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-heptano 0:100 - 15:85). Las fracciones que contenían el compuesto se concentraron y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC Prep en (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm). Fase móvil (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN). El residuo obtenido se co-evaporó con metanol (2 x 15 mL) y se secó en vacío, dando como resultado el compuesto **85** (5 mg) en forma de un polvo amarillo. Método E; Rt: 1,05 min. m/z : 350,2 (M+H)⁺ Masa exacta:349,1;

Compuesto **86**

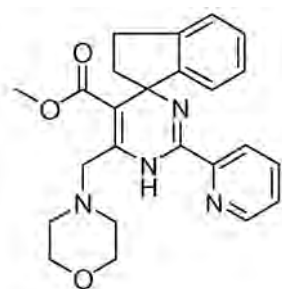
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento G, partiendo del compuesto **84**, purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de CH₂Cl₂-metanol 100:0 a 98:2) Las fracciones deseadas se concentraron en vacío y el polvo obtenido se secó en vacío. Método A; Rt: 1,18 min. m/z : 435,2 (M+H)⁺ Masa exacta:434,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,97 (dt, *J*=13,5, 2,5 Hz, 1 H), 2,50 – 2,68 (m, 4 H), 2,73 (ddd, *J*=13,5, 12,5, 4,0 Hz, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,73 (d, *J*=16,8 Hz, 1 H), 3,78 – 3,93 (m, 5 H), 4,24 (ddd, *J*=10,5, 4,0, 2,5 Hz, 1 H), 4,76 (ddd, *J*=12,5, 10,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,76 – 6,91 (m, 2 H), 7,08 (ddd, *J*=8,3, 7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J*=7,7, 1,6 Hz, 1 H),
 25 7,35 (ddd, *J*=7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,71 (td, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,19 (m, *J*=8,0 Hz, 1 H), 8,58 (m, *J*=4,5 Hz, 1 H), 10,10 (s, 1 H).

Compuesto **87**

Un tubo de presión se cargó con metanol y esto se enfrió en un baño de agua helada. Después se burbujeó a través de gas HCl durante 30 minutos mientras se continuaba el enfriamiento. Después se añadió compuesto **75** (1 g, 3,31 mmol) y el tubo de presión se cerró y se agitó mientras se continuaba con el enfriamiento durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 40°C durante 7 horas. Se añadió agua (0,15 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas en un baño de aceite a 40°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El residuo se recogió en CH₂Cl₂-H₂O (50 mL-50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo (CH₂Cl₂-2 x 100 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío proporcionando el compuesto **87** (750 mg) en forma de un aceite pardo que se utilizó como tal en la siguiente reacción. Método A; Rt: 0,99 y 1,01 min. m/z : 336,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 335,1;

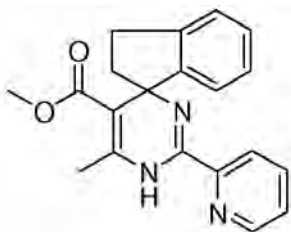
Compuesto **88**

Compuesto **87** (0,75 g) se disolvió en oxicluro de fósforo (5 mL, 53,81 mmol) y esta mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora en un baño de aceite a 110°C. La mezcla de reacción de color pardo oscuro se concentró en vacío y se trató con hielo-agua (100 mL). La capa acuosa obtenida se extrajo utilizando CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo de color pardo oscuro se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ isocrático) proporcionando el compuesto **88** (460 mg) en forma de un aceite de color amarillo oscuro que se utilizó como tal en la siguiente reacción. Método A; Rt: 1,15 min. m/z : 354,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 353,1;

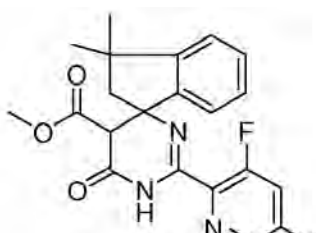
Compuesto **89**

Un vial de microondas se cargó con compuesto **88** (0,3 g, 0,81 mmol), carbonato de cesio (1,57 g, 4,83 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (0,33 g, 1,61 mmol), agua (destilada, 0,44 mL) y 1,2-dimetoxietano (4,2 mL). Esta mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A continuación se añadieron acetato de paladio(II) (0,018 g, 0,081 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (0,046 g, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se purgó durante otros 2 minutos. El vial se tapó y se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se recogió en CH₂Cl₂-H₂O (50 mL-50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces (CH₂Cl₂ 2 x 100 mL). Los extractos reunidos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de CH₂Cl₂-metanol 100:0 a 98:2). Las fracciones deseadas se concentraron en vacío y se secó

adicionalmente en vacío, resultando el compuesto **89** (230 mg) en forma de un polvo amarillo. Método A; Rt: 1,20 min. m/z : 419,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 418,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,33 (ddd, *J*=13,2, 9,0, 4,0 Hz, 1 H), 2,56 – 2,85 (m, 5 H), 3,01 (ddd, *J*=15,8, 9,5, 4,0 Hz, 1 H), 3,24 (ddd, *J*=15,8, 9,0, 7,0 Hz, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,71 (d, *J*=16,6 Hz, 1 H), 3,78 (d, *J*=16,6 Hz, 1 H), 3,80-3,86 (m, 4 H), 7,05 – 7,20 (m, 3 H), 7,21 – 7,25 (m, 1 H), 7,34 (ddd, *J*=7,5, 5,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,70 (td, *J*=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,17 (dt, *J*=8,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,59 (m, 1 H), 9,97 (s ancho, 1 H)

Compuesto **90**

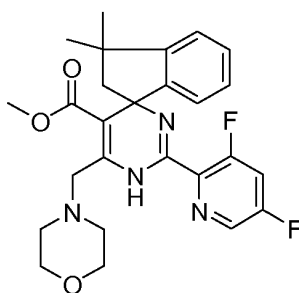
Compuesto **88** (160 mg, 0,43 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,8 mL) en un vial de microondas y esto se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió tetrametilestaño (89,3 µl, 0,64 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0,066 g, 0,13 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se co-evaporó con tolueno (2 x 5 mL). La mezcla se recogió en agua-CH₂Cl₂ (30 mL-30 mL) y la capa acuosa se extrajo otras dos veces con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de CH₂Cl₂- metanol 100:0 a 98:2). Las fracciones que contenían el compuesto se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: acetato de etilo - heptano 0:100 a 15:85). Las fracciones relevantes se concentraron y se purificaron de nuevo por HPLC preparativa (RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30x150mm). Fase móvil (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, metanol) y adicionalmente mediante HPLC preparativa en (RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30x150mm). Fase móvil (disolución de TFA al 0,1% en agua + CH₃CN al 5%, CH₃CN). Las fracciones obtenidas se disolvieron en CH₂Cl₂ (15 mL) y después se trataron con hidróxido de sodio (1 M aq/10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces utilizando CH₂Cl₂ (2 X 15 mL). Los extractos reunidos se secaron, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo de obtenido se cromatografió mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de CH₂Cl₂-metanol 100:0 a 98:2), proporcionando el compuesto **90** (3,2 mg) en forma de un aceite amarillo puro. Método A; Rt: 1,14 min. m/z : 334,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 333,2

Compuesto **91**

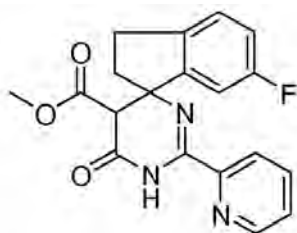
Un tubo se cargó con una varilla de agitación, 2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)malonato de dimetilo (2,50 g, 9,11 mmol; Preparado a partir de 3,3-dimetilindan-1 ona y malonato de dimetilo, similar a como se ejemplifica para el compuesto **62**. Los cristales formados después de la elaboración y la evaporación del disolvente se filtraron y se lavaron con éter de petróleo, 3,5-difluoropiridina-2-carboxamida (1,72 g, 10,9 mmol) y 1,4-dioxano (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 horas y a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano en heptano en un gradiente de 20 a 100%) para proporcionar el compuesto **91** (380 mg). Método A; Rt: 1,11 y 1,14 min. m/z : 400,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 399,1

Compuesto **92**

- 5 Un tubo se cargó con una varilla de agitación, se añadieron compuesto **91** (380 mg) y oxiclورو de fósforo (1,3 mL, 14,3 mmol) y el tubo se cerró con una tapa de Teflon. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos y se concentró a sequedad utilizando un flujo de nitrógeno a 40°C. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad resultando el compuesto **92** (270 mg) en forma de un aceite pegajoso amarillo pardo que se utilizó como tal en la siguiente etapa. Método A; Rt: 1,24. m/z : 418,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 417,1

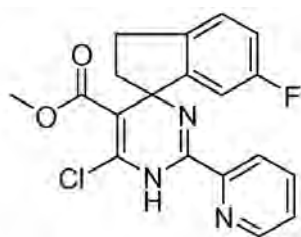
compuesto **93**

- 10 Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, sal interna (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato (230 mg, 1,29 mmol), compuesto **92** (270 mg), carbonato de cesio (1,26 g, 3,88 mmol), agua (350 µL, 19,4 mmol) y 1,2-dimetoxietano (3,4 mL, 32,3 mmol) y gas nitrógeno se burbujeó a través durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron juntos acetato de paladio(II) (14,6 mg, 0,065 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (37,1 mg, 0,103 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C en un horno de microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL) y las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 5 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en heptano en un gradiente de 5 a 50%, resultando, después de la concentración a sequedad y del secado en vacío, el compuesto **93** (169 mg) en forma de un polvo blanquecino. Método A; Rt: 1,36 m/z : 483,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 482,2

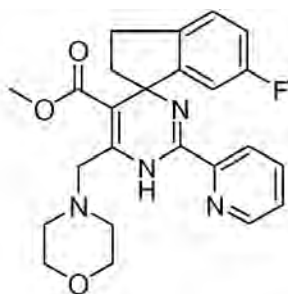


- 20 compuesto **94**

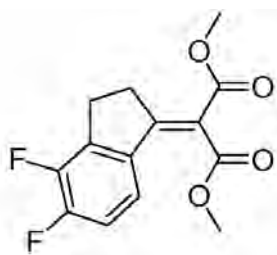
- 25 Una mezcla de 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)malonato de dimetilo (2 g, 7,57 mmol; preparada a partir de 6-fluoro-1-indanona y malonato de dimetilo de manera similar a como se ejemplifica para el compuesto **62**), hidrocloreuro de piridina-2-carboxamidina (1,63 g, 10,3 mmol) y Na₂CO₃ (2,17 g, 20,5 mmol) en DMF (20 mL) se agitó durante la noche a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se separó en vacío. El residuo se suspendió en diclorometano (100 mL) y el precipitado formado se separó mediante filtración. El filtrado, después de la concentración en vacío, se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice dos veces. (Gradiente: acetato de etilo en heptano de 0 a 40%) y después metanol en CH₂Cl₂ de 0 a 2%) para proporcionar el compuesto **94** (254 mg) que se utilizó como tal en la siguiente etapa. Método A; Rt: 1,00 m/z : 354,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 353,1

compuesto **95**

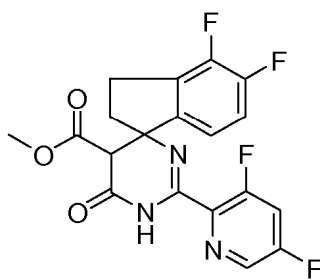
5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, un tubo se cargó con una varilla de agitación, compuesto **94** (254 mg) y oxiclورو de fósforo (0,952 mL, 10,2 mmol) y se cerró con una tapa de Teflon. La mezcla se agitó y se calentó a 120°C durante 30 minutos. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad en vacío, resultando el compuesto **95** (230 mg) en forma de un aceite pegajoso de color pardo oscuro que se utilizó como tal en la siguiente etapa. Método A; Rt: 1,14 m/z : 372,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 371,1

compuesto **96**

10 Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, sal interna de (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato (220 mg, 1,24 mmol), compuesto **95** (230 mg, 0,619 mmol), carbonato de cesio (1209 mg, 3,71 mmol), agua (335 µL, 18,6 mmol) y 1,2-dimetoxietano (3,2 mL) y se burbujeó a través gas nitrógeno durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron juntos acetato de paladio(II) (14,0 mg, 0,062 mmol) y butildi-
 15 1-adamantilfosfina (35,5 mg, 0,099 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C en un horno de microondas durante 10 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL) y las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 5 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo en heptano en un gradiente de 5 a 50%, resultando el compuesto **96** (216 mg) en forma de un polvo que se secó en vacío. Método A;
 20 Rt: 1,21 m/z : 437,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 436,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,34 (ddd, J=13,1, 9,1, 4,1 Hz, 1 H), 2,58 – 2,68 (m, 5 H), 2,90 – 3,01 (m, 1 H), 3,12-3,22 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,71 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 3,80 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 3,82 – 3,87 (m, 4 H), 6,79 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1 H), 6,87 (td, J=8,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J=8,3, 5,0 Hz, 1 H), 7,36 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,71 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,16 (dt, J=8,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,59 (d ancho, J=4,3 Hz, 1 H), 10,04 (s ancho, 1 H). El compuesto **96** se purificó mediante SFC preparativa en (Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm). Fase móvil (CO₂, metanol con iPrNH₂ al 0,2%), las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en metanol y se evaporaron de nuevo, proporcionando compuesto **96a** y compuesto **96b** en forma de un polvo de color amarillo claro. SFC: OD-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: MeOH al 5% (que contenía iPrNH₂ al 0,2%), mantener 17,00 min, MeOH al 5-50% (que contenía iPrNH₂ al 0,2%) a una tasa del 10% y mantener 3,10 minutos a 50%; Temperatura: 30°C. Rt (**96a**): 10,8 min; Rt (**96b**): 11,9
 30 min

compuesto **97**

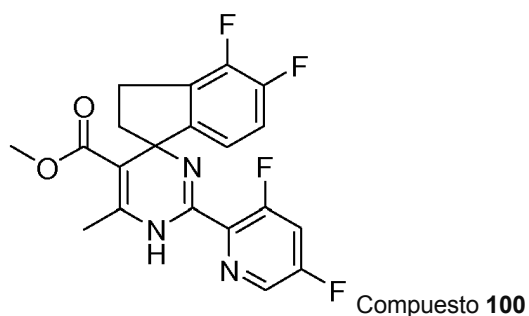
Una disolución de 4,5-difluoro-1-indanona (15 g, 89,2 mmol) y malonato de dimetilo (11,2 mL, 98,1 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (20,6 mL, 187 mmol) en diclorometano (50 mL). Finalmente, se añadió piridina (37,4 mL, 462 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite y se añadió acetato de etilo (500 mL) en el filtrado. La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 200 mL). Las capas acuosas reunidas se acidificaron con ácido clorhídrico 1 N (100 mL) y se extrajeron con acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de diclorometano en heptano de 0 a 50%). Las fracciones deseadas se reunieron y se concentraron hasta un volumen de 200 mL. Los sólidos formados se filtraron y se lavaron con heptano. El filtrado se evaporó a sequedad, resultando el compuesto **97** (3,74 g) en forma de un polvo de color pardo. Método A; Rt: 1,10 m/z : 300,1 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 282,1

compuesto **98**

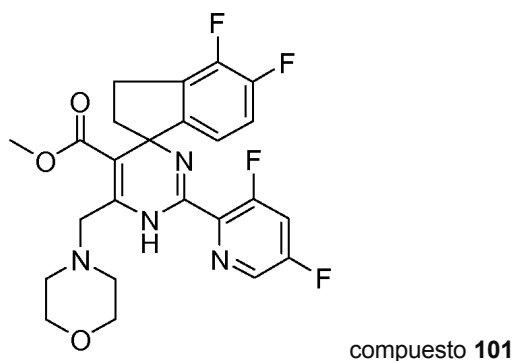
Un tubo se cargó con una varilla de agitación, compuesto **97** (3,00 g, 10,6 mmol), 3,5-difluoro-2-piridina carboximidamida (3,34 g, 21,3 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano gradiente de 10 a 50%) para proporcionar el compuesto **98** (500 mg) en forma de un polvo de color pardo. Método A; Rt: 1,06 (dos isómeros) m/z : 408,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 407,1

20 Compuesto **99**

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un tubo se cargó con una varilla de agitación, compuesto **98** (500 mg) y oxiclórico de fósforo (1,0 mL, 11 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 120°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio saturada acuosa, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad en vacío. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano isocrático) para proporcionar el compuesto **99** (130 mg) en forma de un polvo de color pardo. Método A; Rt: 1,12 m/z : 426,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 425,1

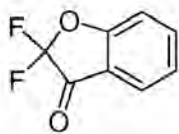


5 Compuesto **99** (100 mg), se disolvió en 1,2-dimetoxietano (1,60 mL, 15,4 mmol) en un vial de microondas y la disolución se desoxigenó por burbujeo a través de gas nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió tetrametilestaño (0,039 mL, 0,28 mmol), seguido de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (36,0 mg, 0,071 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 minutos y se deja que alcanzara la temperatura ambiente. Se burbujeó gas nitrógeno a través durante 10 minutos. Después se añadió más tetrametilestaño (0,039 mL, 0,282 mmol) seguido de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (36,0 mg, 0,071 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (RP preparativa SunFire C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm). Fase móvil (disolución de TFA al 0,1% en agua + acetonitrilo al 5%, acetonitrilo). Las fracciones deseadas se reunieron y se concentraron a sequedad. El residuo se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad en vacío. El residuo obtenido se co-evaporó con metanol (2 x 5 mL) y se secó en vacío, resultando el compuesto **100** (21 mg) en forma de un polvo amarillo. Método A; Rt: 1,12 m/z : 406,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) Masa exacta: 405,1. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): ppm 2,25 – 2,46 (m, 4 H), 2,61 – 2,82 (m, 1 H), 2,96 – 3,10 (m, 1 H), 3,12 – 3,30 (m, 1 H), 3,47 (s, 3 H), 6,71 – 7,12 (m, 2 H), 7,17 – 7,39 (m, 1 H), 7,98 (s ancho, 1 H), 8,27 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

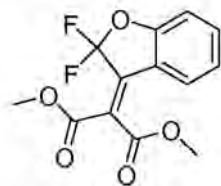


20 Un tubo de microondas de 10 mL se cargó con una varilla de agitación, sal interna (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato (22,6 mg, 0,127 mmol), compuesto **99** (30 mg, 0,0705 mmol), agua (34,3 μ L, 1,90 mmol) y 1,2-dimetoxietano (1,5 mL). Se burbujeó gas nitrógeno a través durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron juntos carbonato de cesio (124 mg, 0,38 mmol), acetato de paladio(II) (1,60 mg, 0,00705 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (4,04 mg, 0,0113 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C en el horno de microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 mL) y las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano en un gradiente de 5 a 50%), resultando el compuesto **101** (3,2 mg) en forma de un polvo amarillo después de la concentración y secado en vacío. Método A; Rt: 1,21 m/z : 491,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) Masa exacta: 490,2

30 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 2,40 (ddd, J=13,0, 9,0, 3,8 Hz, 1 H), 2,55 – 2,71 (m, 5 H), 2,98 – 3,10 (m, 1 H), 3,14 – 3,28 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,67 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 3,73 – 3,84 (m, 5 H), 6,79 (dd, J=8,3, 4,0 Hz, 1 H), 6,93 (dt, J=10,4, 7,7 Hz, 1 H), 7,20 – 7,33 (m, 1 H), 8,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 9,61 (s ancho, 1 H).

Compuesto **102**

A 2-bromofenol (8,6 g, 49,7 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente, se añadió K_2CO_3 (34,4 g, 248 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (12,1 g; 59,65 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió NH_4Cl saturado (200 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se separó en vacío. El residuo obtenido se purificó mediante elución en gradiente de cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/EtOAc, resultando 2-(2-bromofenoxi)-2,2-difluoroacetato de etilo (7,78 g). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 4,40 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,30 (td, $J=7,7, 1,8$ Hz, 1 H), 7,36 – 7,45 (m, 1 H), 7,45 – 7,54 (m, 1 H), 7,78 (dd, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1 H). Método A; Rt: 1,19. A 2-(2-bromofenoxi)-2,2-difluoroacetato (3 g, 10,2 mmol) en THF/ H_2O (50 mL/50 mL) se añadió LiOH (320 mg, 13,4 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C. Después de 2,5 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N y THF se separó en vacío. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , la capa orgánica reunida se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se separó en vacío, resultando ácido 2-(2-bromofenoxi)-2,2-difluoroacético en forma de un aceite incoloro (3011 mg, que contiene THF al 14% en peso de acuerdo con 1H -RMN). Método A; RT: 1,21 m/z: 266,9 (MH⁻) Masa exacta: 267,9. A ácido 2-(2-bromofenoxi)-2,2-difluoroacético (6,04 g), preparado como se ha descrito anteriormente) en THF seco (150 mL) a -10°C bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota BuLi (2,5 M en hexano; 24,2 mL; 60,4 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se vertió en HCl 1N (200 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 veces), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se separó (40°C, hasta 100 mbar) dando como resultado 5,5 g de un residuo oleoso que contenía el compuesto **102**, que se utilizó un tal en la siguiente reacción. Método D; Rt: 0,99; ^{19}F RMN (377 MHz, $DMSO-d_6$) ppm -92,77. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 7,43 (td, $J=7,7, 0,7$ Hz, 1 H), 7,50 (dt, $J=8,5, 0,7$ Hz, 1 H), 7,91 (ddd, $J=7,7, 1,5, 0,7$ Hz, 1 H), 7,98 (ddd, $J=8,5, 7,5, 1,5$ Hz, 1 H).

compuesto **103**

Se añadió cloruro de titanio (IV) gota a gota a una disolución de 2,2-difluoroindan-1-ona (compuesto **102**; 3,18 g) y malonato de dimetilo (2,5 mL, 21,8 mmol) en THF (60 mL) se enfrió en un baño de hielo (0°C). A continuación, se añadió gota a gota piridina (5,8 mL, 73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 horas y después a temperatura ambiente durante 64 horas. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla de reacción, seguido de una extracción con CH_2Cl_2 (2 x 300 mL). Las capas orgánicas se reunieron y se secaron (Na_2SO_4). Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano de 0 a 10%), proporcionando el compuesto **103** (2,6 g) en forma de un líquido incoloro. Método A; Rt: 1,10 m/z : 302,1 (M+ NH_4)⁺ Masa exacta: 284,1

compuesto **104**

Un tubo se cargó con una varilla de agitación, compuesto **103** (1,00 g, 3,52 mmol), 3,5-difluoro-2-piridina carboximidamida (693 mg, 3,56 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) y se cerró con una tapa de Teflon. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se calentó a 40°C durante 1,5 horas. Se añadió más 3,5-difluoro-2-piridina carboximidamida (315 mg, 1,62 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó, resultando un residuo

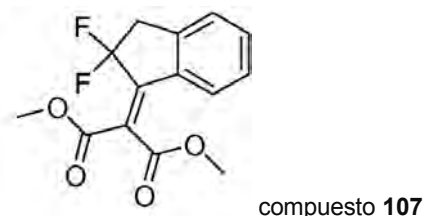
oleoso ligeramente anaranjado que contenía el compuesto **104**, el cual se utilizó como tal en la siguiente reacción. Método A; Rt: 1,02 m/z : 410,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 409,1



- 5 Un tubo se cargó con una varilla de agitación, compuesto **104** (1,32 g, 3,24 mmol), oxocloruro de fósforo (4,56 mL, 49,1 mmol) y se cerró con una tapa de Teflon. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se co-evaporó con tolueno. El residuo de color pardo-negro se disolvió en CH₂Cl₂ y se agitó con bicarbonato de sodio saturado acuoso a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y, después de la filtración, se evaporó a sequedad. El residuo alquitranado negro se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano). Todas las fracciones deseadas se reunieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto **105** (580 mg) en forma de un polvo amarillo. Método A; Rt: 1,11 m/z : 428,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 427,0
- 10

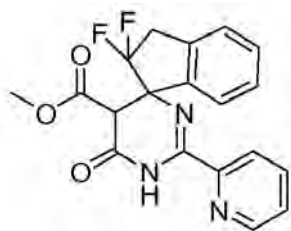


- 15 Una disolución de compuesto **105** (580 mg, 1,36 mmol) en DMF (5 mL) en un vial de microondas se agitó y se hizo burbujear a través nitrógeno durante 10 minutos. A continuación, se añadió tetrametilestaño (0,28 mL, 2,0 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (69,3 mg, 0,136 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se mezcló con metanol (40 mL), se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo pegajoso de color naranja (635 mg). 540 mg del residuo se purificaron utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente acetato de etilo en heptano de 5 a 30%). Las fracciones deseadas se reunieron y se evaporaron para mantener 100 mL del disolvente. Los sólidos se filtraron y se lavaron con heptano y se secaron en un horno de vacío a 50°C durante 2 horas para proporcionar el compuesto **106** (32 mg) en forma de un polvo de color amarillo claro. Método E; RT: 1,00 m/z: 408,1 (M + H)⁺ Masa exacta: 407,1. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un polvo amarillo que se purificó mediante SFC preparativa en Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm. Fase móvil (CO₂, isopropanol), las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en metanol y se evaporaron de nuevo, proporcionando el compuesto **106a** (111 mg) y el compuesto **106b**. SFC: Columnas: OJ-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: iPrOH al 5% (que contenía iPrNH₂ al 0,2%) mantener 15,0 min Temperatura: 23°C; Rt (**106a**): 8,37 min; Rt (**106b**): 9,95 min.
- 20
- 25

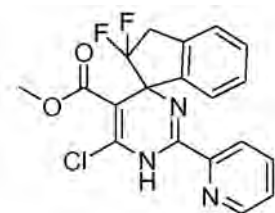


- 30 TiCl₄ (9,8 mL) disuelto en diclorometano (30 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos a una disolución de 2,2-difluoroindan-1-ona (8,0 g; 47,6 mmol) y malonato de dimetilo (6,3 g; 47,6 mmol) disuelto en THF (125 mL), mientras se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió

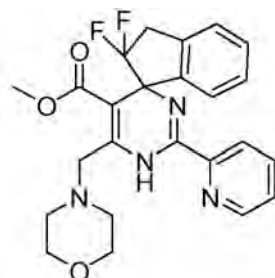
piridina (14,9 mL; 185 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla se inactivó con agua (100 mL) y se diluyó con diclorometano (300 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice por gradiente de elución de 2 a 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se reunieron y se concentraron, proporcionando el compuesto **107** (7,51 g) que se utilizó como tal en la siguiente reacción. Método A; Rt: 1,01 m/z : 300,1 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 282,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 3,50 (t, J=13,4 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,27 – 7,35 (m, 2 H), 7,39 – 7,47 (m, 1 H), 7,66 (d, J=8,5 Hz, 1 H).

compuesto **108**

- 10 Una mezcla de compuesto **107** (6,8 g), cloruro de 2-amidinopiridinio (3,35 g; 21,3 mmol) y bicarbonato de sodio (7,15 g) en dioxano (100 mL) se agitó y se calentó durante 5 horas a 120°C. La mezcla de reacción se filtró mientras todavía estaba caliente y el filtrado se concentró en vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un gradiente de elución de 5 a 100% EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se reunieron, se concentraron y se secaron durante la noche en vacío, proporcionando el compuesto **108** (mezcla de diastereoisómeros; 3,83 g) en forma de un polvo blanco. Método A; Rt: 1,00 y 1,03 m/z : 372,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 371,1.

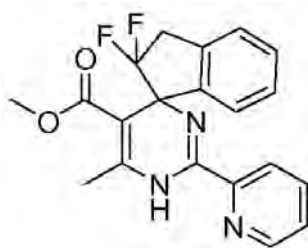
compuesto **109**

- 20 Compuesto **108** (1,05 g) se disolvió en oxiclورو de fósforo (25 mL) y se calentó durante 210 minutos a 100°C. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y se inactivó vertiendo la mezcla en disolución de NaHCO₃ saturada (200 mL) mientras se agitaba. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, proporcionando una resina bruta de color amarillo (1,05 g) que se utilizó como tal en la siguiente etapa. Método A; Rt: 1,15 m/z : 390,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 389,1.

Compuesto **110**

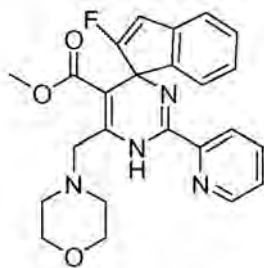
- 25 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de compuesto **109** (681 mg), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (345,5 mg; 1,67 mmol), K₂CO₃ (319,3 mg; 2,31 mmol), etilenglicol-dimetil-éter (5 mL) y agua (1 mL). Después se añadió (164 mg; 0,32 mmol) de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en agua (50 mL) y diclorometano (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, utilizando un gradiente de 5 a 100% de EtOAc

5 en heptano. Las fracciones de producto se reunieron y se concentraron y se secaron en vacío, proporcionando una resina de color amarillo (214 mg). Método A; Rt: 1,14 m/z : 455,1 (M+H)⁺ Masa exacta:454,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,57 – 2,69 (m, 4 H), 3,36 (s, 3 H), 3,41 – 3,58 (m, 1 H), 3,59 – 3,71 (m, 1 H), 3,75 – 3,88 (m, 6 H), 7,08 – 7,16 (m, 1 H), 7,20 – 7,26 (m, 3 H), 7,37 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,71 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,19 (dt, J=8,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,56 – 8,64 (m, 1 H), 10,35 (s, 1 H)



compuesto 111

10 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de compuesto **109** (365 mg), tetrametilestaño (185 mg; 1,03 mmol), etilenglicol-dimetiléter (5 mL) y DMF (1 mL) durante 5 minutos. Después se añadió (105,5 mg, 0,21 mmol) bis(tri-terc.-butilfosfina)paladio(0) y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 15 minutos. Se añadió otro tetrametilestaño (100 mg) y se burbujeó nitrógeno a través durante 5 minutos. Después, se añadió más bis(tri-terc.-butilfosfina)paladio(0) (100 mg) y se agitó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo obtenido se recogió en CH₂Cl₂ (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, utilizando un gradiente de 5 a 100% de EtOAc en heptano. El procedimiento se repitió en las fracciones de producto concentradas con un gradiente de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano. Las fracciones de producto se reunieron, se concentraron y se secaron en vacío, proporcionando el compuesto **111** (54 mg). Método E; Rt: 1,05 m/z : 370,2 (M+H)⁺ Masa exacta:369,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,38 – 3,64 (m, 2 H), 7,03 – 7,11 (m, 1 H), 7,18 – 7,30 (m, 3 H), 7,57 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,88 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,94 – 8,00 (m, 1 H), 8,64 – 8,70 (m, 1 H), 9,83 (s, 1 H)



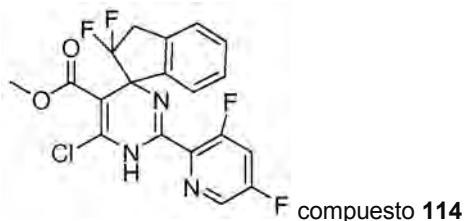
20 compuesto 112

25 Compuesto **110** (106 mg), NaOH 1 M (2 mL, 2 mmol) y metanol (4 mL) se calentaron a 140°C bajo irradiación de microondas durante 3 minutos, seguido de 3 minutos más a 140°C. El metanol se separó por destilación en vacío y el aceite se extrajo de la capa acuosa con diclorometano (50 mL). La capa orgánica se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de 5 a 15% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se concentraron y se secaron en vacío, resultando el compuesto **112** (18,5 mg). Método E; Rt: 1,09 m/z : 435,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 434,2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,61-2,68 (m, 4 H), 3,39 (s, 3 H), 3,81 – 3,88 (m, 6 H), 5,96 (s, 1 H), 7,04 – 7,10 (m, 1 H), 7,12 – 7,23 (m, 3 H), 7,36 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,71 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,18 (dt, J=7,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,56 – 8,63 (m, 1 H), 10,36 (s ancho, 1 H)



30 compuesto 113

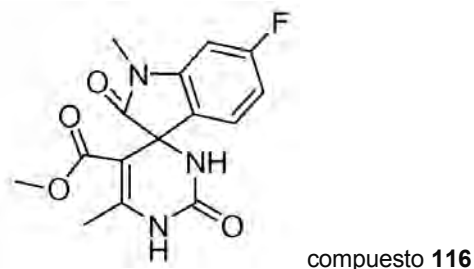
- 5 Compuesto **107** (850 mg), 3,5-difluoropiridina-2-carboxamida (627 mg; 3,99 mmol), NaHCO₃ (894 mg) en dioxano (30 mL) se agitó y se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (50 mL). Esta disolución se lavó con agua, se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre sílice, utilizando un gradiente de 5 hasta 100% de EtOAc. Las fracciones de producto se reunieron, se concentraron y se secaron en vacío, resultando el compuesto **113** en forma de un polvo blanco (494 mg) como una mezcla diastereomérica en la relación de ~ 8 a 2. Método E; Rt: 0,93 y 0,95 m/z : 408,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 407,1



- 10 Compuesto **113** (459 mg) se disolvió en oxicluro de fósforo y se calentó durante 1 hora a 120°C. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo obtenido se recogió en CH₂Cl₂ (50 mL) y se inactivó con disolución de NaHCO₃ saturada (150 mL). Esta mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre un cartucho de isolute HM-N y se concentró, proporcionando el compuesto **114** (375 mg) en forma de un polvo de color pardo crudo que se utilizó como tal en la siguiente reacción. Método E; Rt: 1,05 m/z : 426,1 (M+H)⁺ Masa exacta:425,1



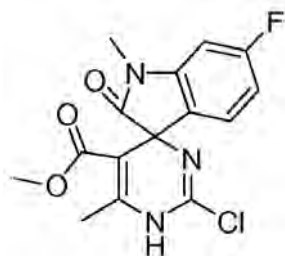
- 20 Se burbujeó nitrógeno a través de una disolución de compuesto **114** (375 mg) y tetrametilestaño (187 mg) disuelto en DMF (7 mL) durante 10 minutos. Se añadió bis (tri-terc.-butilfosfina) paladio (0) (107 mg) y la reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 15 minutos. Se burbujeó nitrógeno a través de nuevo durante 5 minutos, se añadieron más bis(tri-terc.-butilfosfina)paladio(0) (100 mg) y tetrametilestaño (185 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas durante 30 minutos a 140°C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL), se lavó con agua, se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, utilizando un gradiente desde 2,5% hasta 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se reunieron, se concentraron y se secaron en vacío, proporcionando el compuesto **115** (71,7 mg) en forma de una resina de color amarillo. Método A; Rt: 1,07 m/z : 406,1 (M+H)⁺ Masa exacta:405,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆; tautómero principal descrito) ppm 2,27 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,37 – 3,55 (m, 2 H), 7,02 – 7,13 (m, 1 H), 7,16 – 7,31 (m, 3 H), 8,04 (ddd, J=10,3, 9,1, 2,4 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 9,91 (s, 1 H)
- 25



- 30 6-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona (1751 mg, 9,78 mmol), urea (587 mg, 9,78 mmol), acetoacetato de metilo (1,14 g, 9,78 mmol), p-TSA (84,2 mg; 0,49 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se calentó a reflujo durante 4 días.

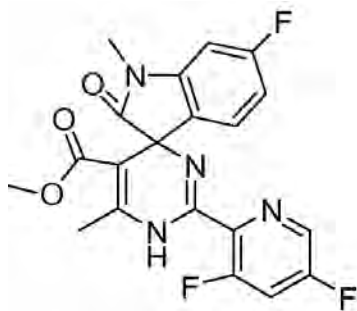
La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El producto cristalizó y los cristales de color amarillo claro se filtraron y se secaron en vacío, resultando el compuesto **116** (602 mg). Método D; Rt: 0,71 m/z : 337,1 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 319,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 6,75 (ddd, J=10,0, 8,0, 2,3 Hz, 1 H), 6,93 (dd, J=9,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J=8,3, 5,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 9,49 (m, 1 H)

5

compuesto **117**

Compuesto **116** (580 mg 1,82 mmol) en POCl₃ (25 mL) se calentó a 95°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se vertió en disolución de NaHCO₃ saturada (100 mL). Esta mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos, la capa orgánica se separó, se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró, proporcionando el compuesto **117** en forma de un polvo de color pardo oscuro que se utilizó como tal en la siguiente reacción. Método E; Rt: 0,73 m/z : 338,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 337,1

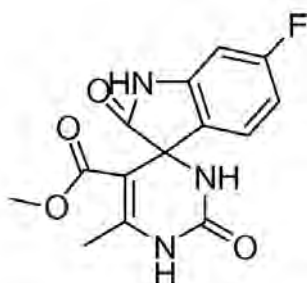
10

compuesto **118**

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de compuesto **117** (525 mg), 3,5-difluoro-2-tributylestannilpiridina (722 mg, 1,79 mmol) disuelto en DMF (7 mL). A continuación, se añadió bis(tri-terc.-butilfosfina)paladio(0) (159 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC Prep en (RP Vydac Denali C18 – 10 μm, 200 g, 5 cm). Fase móvil (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN), las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, y finalmente se secaron en vacío, resultando el compuesto **118** (21 mg). Método E; Rt: 0,85 m/z : 417,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 416,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 6,67 – 6,80 (m, 1 H), 6,92 (dd, J=9,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J=8,2, 5,6 Hz, 1 H), 7,93 – 8,15 (m, 1 H), 8,60 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 9,13 – 10,47 (s ancho, 1 H).

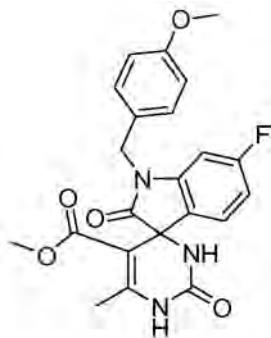
15

20

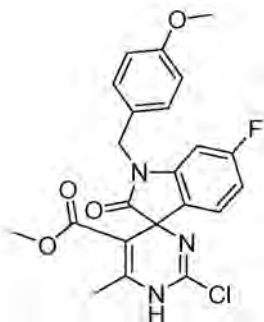
compuesto **119**

6-fluoroindolina-2,3-diona (15,05 g, 91.1mmol), urea (5,47 g, 91.1mmol), p-TSA (7,85 g, 45,57 mmol) y acetoacetato de metilo (10,6 g, 91,1 mmol) en acetonitrilo (500 mL) se calentó a reflujo a lo largo del fin de semana. La mezcla de

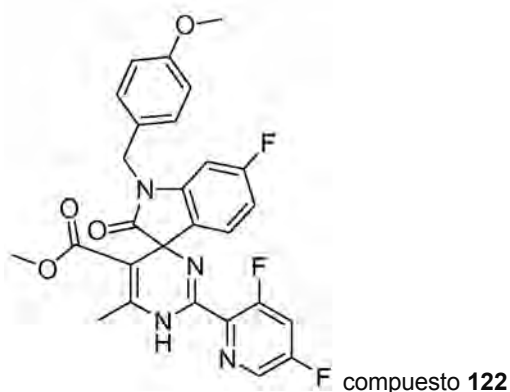
reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se separó mediante filtración. El precipitado se recogió en CH_2Cl_2 (1 L) y disolución de NaHCO_3 saturada (500 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. El precipitado se separó mediante filtración y se secó en vacío, resultando el compuesto **119** en forma de un polvo beis (9,25 g). Método A; Rt: 0,61 m/z : 323,1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ Masa exacta: 305,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 6,57 (dd, J=9,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,63 – 6,75 (m, 1 H), 7,13 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,31 – 11,56 (m, 2 H).

compuesto **120**

Compuesto **119** (1225mg; 4,0 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (660 mg; 4,2 mmol) y carbonato de potasio (693 mg) en acetonitrilo (30 mL) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un gradiente de 2 a 10% de CH_3OH en CH_2Cl_2 . Las fracciones del producto se reunieron, se concentraron y se secaron durante una noche en vacío, resultando el compuesto **120** en forma de un polvo blanco (818 mg). Método A; Rt: 0,91 m/z : 443,1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ Masa exacta:425,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,69 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,81 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 6,68 – 6,81 (m, 2 H), 6,86 – 6,95 (m, J=8,8 Hz 2 H), 7,20 (dd, J=7,9, 5,5 Hz, 1 H), 7,39-7,45 (m, J=8,8 Hz, 2 H), 7,92 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 9,51 (s ancho, 1 H)

compuesto **121**

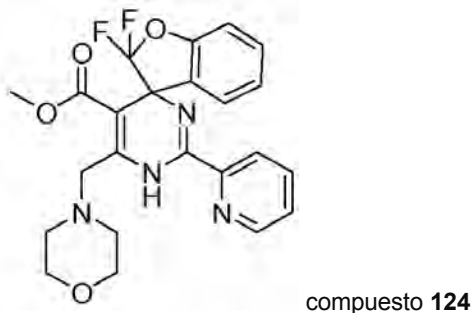
Compuesto **120** (758 mg; 1,78 mmol) en POCl_3 (30 mL) se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 110°C durante 110 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (50 mL), se vertió en disolución de NaHCO_3 saturada (100 mL) y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa orgánica se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró, proporcionando un polvo de color pardo oscuro que se utilizó como tal en la siguiente reacción. Método A; Rt: 1,03 m/z : 444,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta:443,1



- 5 Se burbujó nitrógeno a través de una mezcla de compuesto **121** (513 mg, 1,16 mmol), 3,5-difluoro-2-tributylestannilpiridina (700 mg; 1,73 mmol) y DMF (7 mL) durante 5 minutos. Se añadió bis(tri-terc.-butilfosfina)paladio(0) (59 mg, 0.116 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas durante 10 minutos a 140°C. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un gradiente de 0 hasta 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂. Las fracciones de producto se concentraron y se secaron en vacío, resultando el compuesto **122**, proporcionando un polvo de color beis (50 mg). Método E; Rt: 1,07 m/z : 523,2 (M+H)⁺ Masa exacta:522,2

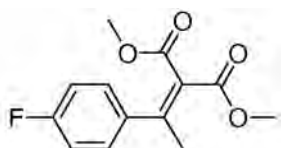


- 10 Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,1 mL) a una disolución de compuesto **122** (23 mg) en diclorometano (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. Se añadió una disolución de NaHCO₃ saturada (30 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La capa orgánica se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un gradiente de 0,5 hasta 10% de CH₃OH en diclorometano. Las fracciones de producto se concentraron y se secaron en vacío, resultando el compuesto **123** en forma de un polvo (10,4 mg). Método E; Rt: 0,80 m/z : 403,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 402,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,49 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 6,59 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1 H), 6,61 – 6,68 (m, 1 H), 7,09-7,14 (m, 1 H), 7,23 – 7,30 (m, 1 H), 7,34 (s ancho, 1 H), 8,29 (m, 2 H)



- 20 Compuesto **103** (245 mg; 0,761 mmol), cloruro de 2-amidinopiridinio (240 mg; 1,52 mmol), bicarbonato de sodio (340 mg, 4,05 mmol) en DMF se agitó y calentó durante 2 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O y H₂O y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la

- filtración y la evaporación del disolvente, el residuo obtenido (239 mg) se agitó a 90°C durante 2,5 horas en POCl₃ (5 mL). Los componentes volátiles se separaron en vacío, el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se agitó con NaHCO₃ saturado durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, y después de la filtración se separó el disolvente. El residuo de color negro se disolvió en CH₂Cl₂ y se filtró en una almohadilla de sílice. Después de enjuagar con CH₂Cl₂ el disolvente se separó, resultando un residuo ligeramente amarillo. Este residuo se agitó en una mezcla de etilenglicol-dimetiléter (5 mL), agua (0,26 mL), sal interna (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato (70 mg, 0,41 mmol) y K₂CO₃ (79 mg; 0,57 mmol). Se burbujó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos y, a continuación, se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (40,7 mg, 0,08 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas durante 15 minutos a 140°C. Se añadió CH₂Cl₂, la mezcla se lavó con H₂O, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con heptano a heptano/EtOAc 50/50, resultando el compuesto **124** (35 mg).
- Método E; Rt: 1,13 m/z : 457,2 (M+H)⁺ Masa exacta:456,2

compuesto **125**

- 15 Un tubo se cargó con una varilla de agitación, malonato de dimetilo (9,56 mL, 83,2 mmol), 4-fluorofenilacetileno (10 g, 83,2 mmol) y cloruro de indio (III) (550 mg, 2,49 mmol) y se cerró. La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 130°C durante 18 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se utilizó como tal en la siguiente etapa.

compuesto **126**

- 20 Una mezcla de compuesto **125** (5 g de la mezcla de reacción obtenida anteriormente), 3,5-difluoro-2-piridina carboximidamida sal acetato (6,46 g, 29,7 mmol) y bicarbonato de sodio (3,33 g, 39,6) en 1,4-dioxano (100 mL) se agitó y se calentó a 60°C durante 1 hora. Se añadió DMF (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se vertió en agua. Los compuestos orgánicos se extrajeron con éter dietílico (3 x 200 mL) y las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y después de la filtración, se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano de 10 a 50%), resultando el compuesto **126** (200 mg). Método A; Rt: 0,97 y 1,02 m/z : 378,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 377,1.

compuesto **127**

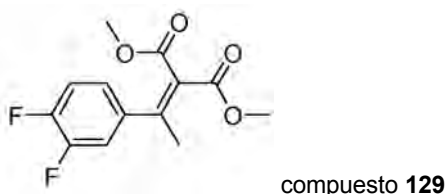
5 Compuesto **126** (200 mg) se suspendió en oxocloruro de fósforo (1 mL, 10,8 mmol) y se calentó a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se agitó en disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada fría durante 10 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano isocrático) para proporcionar compuesto **127** (90 mg) en forma de un polvo amarillo. Método A; Rt: 1,07 m/z : 396,0 (M+H)⁺ Masa exacta:395,1



10 Compuesto **127** (90 mg) se disolvió en DME seco (3 mL) en un vial de microondas y se burbujeó nitrógeno a través durante 10 minutos. Después se añadió tetrametilestaño (270 µL, 0,195 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (19,9 mg, 0,0389 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 20 minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Luego se añadió tetrametilestaño (270 µL, 0,195 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (19,9 mg, 0,0389 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 20 minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en (RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm). Fase móvil (disolución de TFA al 0,1% en agua + 5% de acetonitrilo, metanol). Las fracciones deseadas se reunieron y se concentraron a sequedad. El residuo se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo se co evaporó con metanol (2 x 5 mL). Tras secar en vacío, se obtuvo el compuesto **128** (14 mg) en forma de un sólido amarillo. Método A; Rt: 1,04 m/z : 376,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 375,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,92 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 6,91-7,04 (m, 2 H), 7,20 – 7,37 (m, 1 H), 7,38 – 7,62 (m, 2 H), 7,93 (s ancho, 1 H), 8,27 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

15

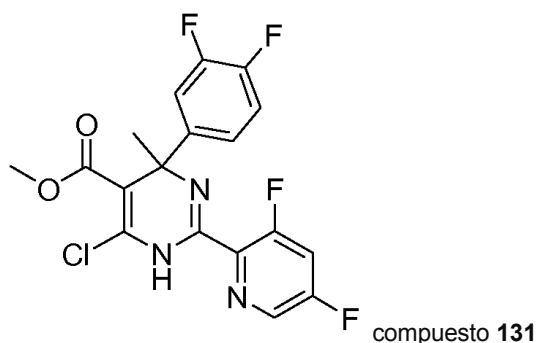
20



25 Un tubo se cargó con una varilla de agitación, malonato de dimetilo (8,32 mL, 72,4 mmol), 3,4-fluorofenilacetileno (10,0 g, 72,4 mmol) y cloruro de indio (III) (479 mg, 2,16 mmol) y se cerró. La mezcla de reacción se agitó entonces a 130°C durante 18 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se utilizó como tal en la siguiente reacción.

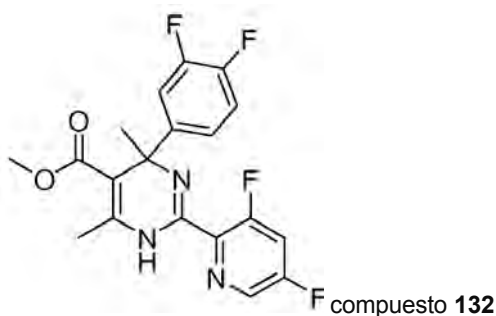


- 5 Compuesto **129** (15 g de la mezcla de reacción obtenida anteriormente), 3,5-difluoro-2-piridina carboximidamida (11,3 g, 72 mmol) en DMF (100 mL) en un matraz de fondo redondo (250 mL) se agitó a 40°C durante 20 horas. La disolución se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (800 mL). Los sólidos se separaron mediante filtración y se lavaron con agua para proporcionar una goma pegajosa de color naranja claro. La goma se disolvió en diclorometano, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad completa, resultando una mezcla bruta que contenía el compuesto **130** (15,6 g). Método A; Rt: 1,04 y 1,08 m/z : 396,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 395,1;



Enantiómeros de **131**: **131a** y **131b**

- 10 Un tubo se cargó con una varilla de agitación, compuesto **130** (8,64 g) y oxiclورو de fósforo (30 mL, 323 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2,5 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se añadió tolueno y la mezcla se evaporó para proporcionar un residuo de color pardo oscuro. El residuo se disolvió en diclorometano (200 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (150 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite de color pardo oscuro. El aceite se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano isocrático), resultando el compuesto **131** (4,30 g). Método A; Rt: 1,11 m/z: 414,0 (M + H)⁺ Masa exacta: 413,1; la mezcla racémica **131** se separó en sus enantiómeros **131a** y **131b** mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm), fase móvil: CO₂, etanol), proporcionando el compuesto **131a** (634 mg) y el compuesto **131b** (661 mg). OD-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: EtOH al 3% (que contenía iPrNH₂ al 0,2%) mantener 15,00 min; Temperatura: 30°C; Compuesto **131a**: Rt: 11,2 min; compuesto **131b** : Rt: 12,1 min.



Enantiómeros de la mezcla racémica **132**: **132a**, **132b**

- 25 Una disolución de compuesto **131** (1500 mg) en DMF (10 mL) en un vial de microondas se agitó y se hizo burbujear a través nitrógeno durante 10 minutos. A continuación, se añadió tetrametilestaño (0,753 mL, 5,44 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (185 mg, 0,363 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos y se deja que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se mezcló con metanol (40 mL) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo pegajoso de color naranja que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente acetato de etilo en heptano de 5 a 30% y diclorometano isocrático) resultando el compuesto **132** (546 mg) en forma de un sólido amarillo. Método A; Rt: 1,09 m/z : 394,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 393,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*); relación tautomérica ~9 a 1; tautómero principal descrito δ ppm 1,89 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 7,05 (dt, *J*=10,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,20-7,24

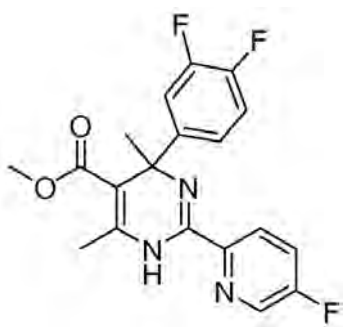
(m, 1 H), 7,27 – 7,35 (m, 2 H), 7,98 (s ancho, 1 H), 8,29 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H). La mezcla racémica de **132** (230 mg) se separó en sus enantiómeros **132a** y **132b**, mediante SFC preparativa (Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm). Fase móvil (CO₂, etanol con *i*PrNH₂ al 0,2%), proporcionando el compuesto **132a** (79 mg) y el compuesto **132b** (83 mg) como resinas pegajosas. Columnas: OJ-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: EtOH al 3% (que contenía *i*PrNH₂ al 0,2%) mantener 15,00 min; Temperatura: 30°C; Compuesto **132a** Rt: 7,2 min; Compuesto **132b** Rt: 8,7 min. Compuesto **132a**: $[\alpha]_D^{20}$ -19,7° (c 0,47% en p/v, DMF). Compuesto **132b**: $[\alpha]_D^{20}$ +20,3° (c 0,37% p/v, DMF)

Sal mesilato del compuesto **132b**

Compuesto **132b** (3,01 g, 7,66 mmol), preparado de manera similar a como se describe anteriormente, se disolvió en isopropanol (20 mL) y se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (0,488 mL, 7,51 mmol) en isopropanol (5 mL). La disolución se calentó a reflujo mientras se añadía éter diisopropílico (250 mL) hasta el punto de saturación. Se añadió el compuesto cristalizado de la disolución a reflujo e isopropanol (150 mL). La disolución se sometió a reflujo durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado formado se separó mediante filtración y se lavó con éter diisopropílico (10 mL), resultando el compuesto **132b**. MsOH en forma de un sólido blanco se secó en un horno de vacío a 50°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,03 (s ancho, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 7,40 – 7,46 (m, 1 H), 7,46-7,57 (m, 1 H), 7,61 - 7,81 (m, 1 H), 8,37 (t ancho, $J=9,0$ Hz, 1 H), 8,79 – 8,86 (m, 1 H), 11,92 (s ancho, NH). Punto de fusión (DSC; de 30 a 300°C a 10°C/min): 196°C

Compuesto **132b**. ácido (-)-canfánico

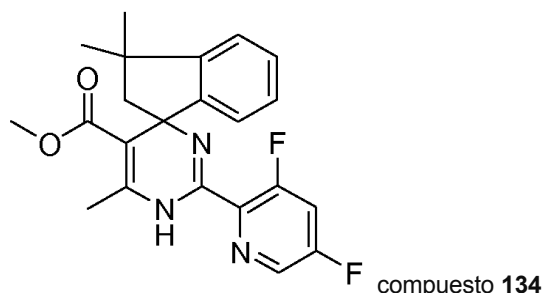
Una disolución de compuesto **131b** (600 mg, 1,45 mmol) en DMF (5 mL) en un vial de microondas se agitó y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. A continuación, se añadió tetrametilestaño (0,301 mL, 2,18 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (148 mg, 0,29 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó a 140°C mediante irradiación por microondas durante 30 minutos y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío. El residuo obtenido se purificó dos veces utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano de 10 a 30%) (acetato de etilo en heptano de 10 a 25%). Las fracciones deseadas se concentraron a ~ 50 mL, los sólidos se separaron mediante filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto **132b** (287 mg) en forma de un aceite pegajoso. Compuesto **132b** (287 mg, 0,73 mmol) y ácido (-)-canfánico (145 mg, 0,73 mmol) se disolvieron en etanol hirviendo (10 mL). Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el etanol, el sólido se recristalizó en éter diisopropílico caliente (12 mL) y la mezcla se enfrió durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se lavaron con éter diisopropílico frío. Los cristales se secaron a 50°C en vacío, resultando el compuesto **132b** ácido (-)-canfánico (221mg) en forma de un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 (s, 3 H), 1,00 (s, 6 H), 1,44 – 1,60 (m, 1 H), 1,76 (s, 3 H), 1,84 – 2,03 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,27 – 2,41 (m, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 7,17 – 7,43 (m, 3 H), 8,05 (ddd, $J=10,5, 9,0, 2,5$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H), 9,55 (s ancho, 1 H), 13,52 (s ancho, 1H)



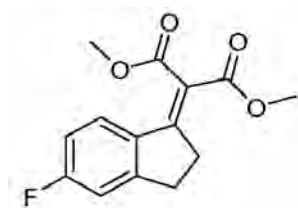
35 **compuesto 133**

Compuesto **132** (88,5 mg, 0,22 mmol), acetato de potasio (84,8 mg; 0,87 mmol) y Pd sobre carbono (al 10%; 100 mg) disueltos en metanol (50 mL) se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno durante 105 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL), se lavó con agua, se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un gradiente del 10 al 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo obtenido se secó en vacío, resultando el compuesto **133** en forma de una resina de color amarillo (24,5 mg). Método D; Rt: 1,21 m/z: 376,11 (M⁺H)⁺ Masa exacta: 375,1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla tautomérica ~9 a 1

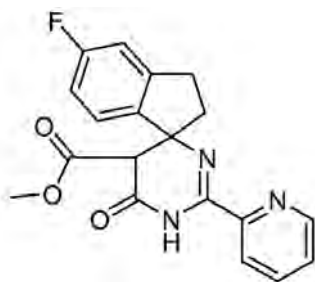
observada, tautómero principal descrito) ppm 1,77 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 7,16 – 7,24 (m, 1 H), 7,27-7,10 (m, 2 H), 7,81 (td, J=8,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J=8,9, 4,7 Hz, 1 H), 8,58 – 8,66 (m, 1 H), 9,47 (s, 1 H).



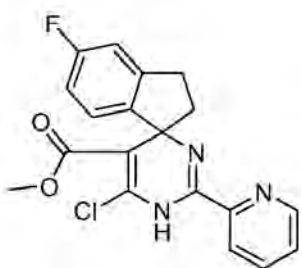
- 5 Un vial de microondas se cargó con una varilla de agitación, compuesto **92** (80 mg, 0,191 mmol) y DMF (seca) (1,22 mL, 15,7 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través durante 10 minutos. Después se añadió tetrametilestaño (39,8 μ L, 0,287 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (29,4 mg, 0,0574 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 minutos y se deja que alcanzara la temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno a través durante 10 minutos. A continuación, se añadió tetrametilestaño (39,8 μ L, 0,287 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (29,4 mg, 0,0574 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (50 mL) y se lavó con agua (3 x 5 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó dos veces utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (primera purificación: acetato de etilo en heptano de 5 a 50%; segunda CH_2Cl_2) y se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa (Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm). Fase móvil (CO_2 , isopropanol con isopropilamina al 0,2%), las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en metanol y se evaporaron de nuevo, proporcionando **134a** (5,6 mg) y **134b** (5 mg). SFC: Columna: AD-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: iPrOH al 10% (que contiene iPrNH₂ al 0,2%) en CO_2 , mantener 15,00 min, Temperatura: 30°C, Rt: Compuesto **134a**: 6,4 min, **134b**: 8,4 min



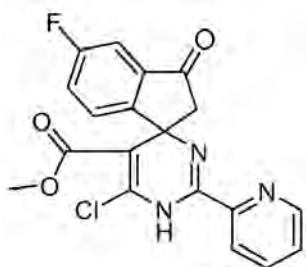
- 20 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (40 g, 266,4 mmol) y malonato de dimetilo (42,2 g, 319,4 mmol) se disolvieron en THF seco (1400 mL). TiCl_4 (101 g, 532,5 mmol) en CH_2Cl_2 seco (400 mL) se añadió gota a gota a -20°C ~ -10°C bajo N_2 . Después de la adición, se añadió piridina (200 mL) gota a gota a -20°C ~ -10°C bajo N_2 . La mezcla se agitó durante la noche a 20°C. El sólido se separó mediante filtración. La torta se disolvió en acetato de etilo (800 mL), la suspensión se agitó durante 5 min y se filtró. El filtrado se concentró en vacío y se añadió acetato de etilo (800 mL). El precipitado se separó mediante filtración. El filtrado se lavó con salmuera (200 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en alto vacío. El residuo se disolvió en DMSO (400 mL), se filtró sobre papel de filtro y a continuación en una membrana de filtro (0,45 μ m). El filtrado obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (C18, eluyente: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ de 15/85 a 45/55 con HCl al 0,1% como tampón). Las fracciones puras se concentraron en vacío. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en vacío, resultando el compuesto **135** (24 g).

compuesto **136**

5 Una mezcla de compuesto **135** (6 g, 22,7 mmol), cloruro de 2-amidinopiridinio (5,3 g, 33,6 mmol) y Na_2CO_3 (7,2 g, 67,9 mmol) en DMF (60 mL) se agitó durante una noche a 60°C bajo N_2 . El disolvente se separó en vacío. El residuo se suspendió en diclorometano (100 mL). El precipitado se separó mediante filtración. El disolvente se separó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. (Gradiente de eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo: de 100:0 a 60:40), resultando el compuesto **136** (2,5 g) Método B; Rt: 1,04 m/z : 353,9 $(\text{M}+\text{H})^+$ Masa exacta: 353,1.

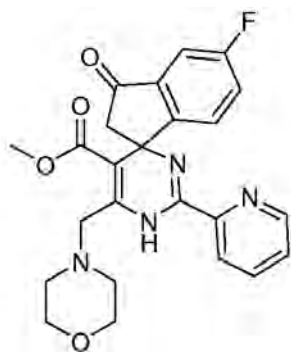
compuesto **137**

10 Compuesto **136** (2,5 g, 7,1 mmol) se agitó durante 2 horas en POCl_3 ; (20 mL, 217 mmol) a 120°C . La mezcla de reacción se concentró a sequedad en vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (60 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (3 x 30 mL) y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo: de 100:0 a 70:30), resultando el compuesto **137** (1,4 g). Método B; Rt: 1,20 m/z : 372,0 $(\text{M}+\text{H})^+$ Masa exacta: 371,1



15 compuesto **138**

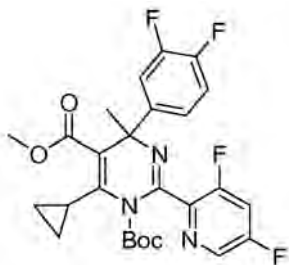
20 CrO_3 (34 mg, 0,34 mmol) y t-BuOOH acuoso al 70% (3,02 mL) se disolvieron en CH_2Cl_2 seco (4 mL). Compuesto **137** (385 mg, 1,03 mmol) en CH_2Cl_2 seco (4 mL) se añadió gota a gota a temperatura ambiente bajo N_2 . Después de la adición, la mezcla se agitó durante la noche a 20°C . El sólido se separó mediante filtración. El filtrado se concentró en vacío y se añadió acetato de etilo (15 mL). El precipitado resultante se separó mediante filtración. El filtrado se lavó con salmuera (2 x 10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo: de 100:0 a 10:1), resultando el compuesto **138** (110 mg). Método B; Rt: 1,05 m/z : 385,9 $(\text{M}+\text{H})^+$ Masa exacta: 385,1

compuesto **139**

Una mezcla de compuesto **138** (0,1 g, 0,26 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (0,11 g, 0,53 mmol), Pd(OAc)₂ (0,006 g, 0,027 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (CAS:321921-71-5; 0,015 g, 0,042 mmol) y Cs₂CO₃ (0,51 g, 1,56 mmol) en DME (1,4 mL) y H₂O (0,14 mL) se agitó bajo irradiación de microondas durante 20 min a 140°C bajo N₂. Se añadieron agua (5 mL) y diclorometano (5 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 5 mL). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (5 mL). La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 5 mL) y se basificó con NaHCO₃ a pH = 7 ~ 8. La mezcla se extrajo con diclorometano (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa sobre RP-18 (eluyente: CH₃CN en H₂O (TFA al 0,1%) de 20% a 60%, v/v). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se separó en vacío, resultando el compuesto **139** en forma de una sal de TFA (55 mg). Método G; Rt: 3,75 m/z : 451,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 4502.

compuesto **140**

Un vial se cargó sucesivamente con compuesto **131** (2,80 g, 5,96 mmol), acetonitrilo (25 mL, 481 mmol), 4-dimetilaminopiridina (72,8 mg, 0,596 mmol) y di-*tert.*-dicarbonato de butilo (3,90 g, 17,9 mmol) y se cerró con una tapa de Teflon. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano de 10% a 20%) para proporcionar el compuesto **140** (2,73 g). Método A; Rt: 1,32 m/z : 514,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 513,1.



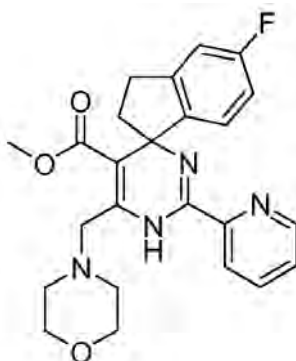
20 Compuesto **141**

Un tubo se cargó con compuesto **140** (335 mg, 0,652 mmol), 1,4-dioxano (10 mL) y disolución de carbonato potásico acuoso saturado (5 mL). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 10 minutos y se añadieron la sal

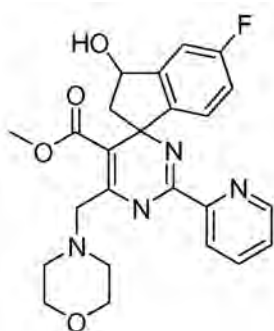
- 5 ciclopropilo trifluoroborato de potasio (144 mg, 0,978 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio II diclorometano (26,6 mg, 0,0326 mmol). La mezcla de reacción se lavó con gas nitrógeno y el tubo se cerró, se calentó a 80°C durante 20 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (50 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica separada se lavó con disolución de carbonato de sodio saturada acuosa (2 x 10 mL), agua (5 mL) y salmuera (5 mL). La disolución orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano de 0% a 15%) para proporcionar el compuesto **141** (270 mg). Método A; Rt: 1,35 m/z : 520,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 519,2.

Compuesto **142**

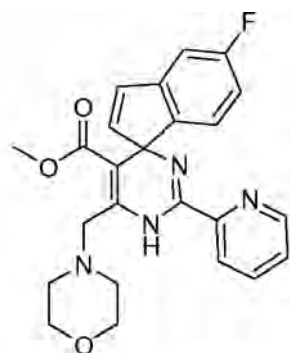
- 10 Compuesto **141** (270 mg) se disolvió en HCl (3 M en metanol) (20 mL, 60 mmol) y se añadió una varilla de agitación, resultando una disolución burbujeante. Parte de la mezcla de reacción (~ 1/4) se agitó a 45°C durante 1,5 horas en un tubo cerrado. La disolución se evaporó hasta sequedad, resultando un residuo pegajoso. Se añadió éter dietílico y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (30 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (10 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto **142** (50,5 mg). Método A; Rt: 1,24 m/z : 420,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 419,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d que contiene una gota de TFA) δ ppm 0,76 – 0,94 (m, 2 H), 1,07 – 1,23 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,31 (tt, J=8,6, 5,6 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 7,15 – 7,29 (m, 2 H), 7,33 (ddd, J=10,9, 7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,58 (ddd, J=10,9, 7,1, 2,2 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

Compuesto **143**

- 20 Una mezcla de compuesto **137** (150 mg, 0,403 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (167 mg, 0,806 mmol), butildi-1-adamant-1-fosfina (23 mg, 0,064 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,040 mmol) y Cs₂CO₃ (0,787 g, 2,418 mmol) en agua (0,21 mL) y DME (2,1 mL) se calentó por irradiación de microondas durante 20 minutos a 140°C bajo una atmósfera de N₂. Se añadieron agua (10 mL) y diclorometano (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se extrajo con HCl 1N (5 mL). La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 10 mL) y se basificó a pH = 7-8 con NaHCO₃. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó en vacío y el residuo obtenido se lavó con éter de petróleo (2 mL), resultando el compuesto **143** (120 mg). Método H; Rt: 3,28 m/z : 437,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 436,2.

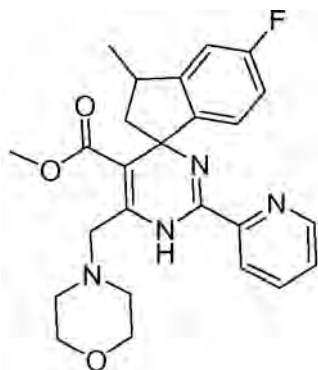
Compuesto **144**

NaBH₄ (12,6 mg, 0,333 mmol) se añadió a compuesto **139** (50 mg) en MeOH (2 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 20°C. El disolvente se separó en vacío. Se añadió diclorometano (10 mL) y la mezcla se lavó con agua (2 x 10 mL). La capa orgánica se extrajo con HCl 1N (2 x 10 mL). Las capas acuosas reunidas se lavaron con diclorometano (2 x 10 mL) y se ajustaron a pH = 7-8 con NaHCO₃ sólido. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa sobre RP-18 (eluyente: CH₃CN en H₂O (TFA al 0,1%) de 15% a 25%, v/v). Las fracciones puras se recogieron y los componentes volátiles se separaron en vacío. La capa acuosa se ajustó a pH = 7 con resina de intercambio de aniones Amberlite IRA-900 (OH) y la resina se separó mediante filtración. La capa acuosa se liofilizó a sequedad, resultando el compuesto **144** (20 mg). Método I Rt: 3,80 m/z; 453,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 452,2.

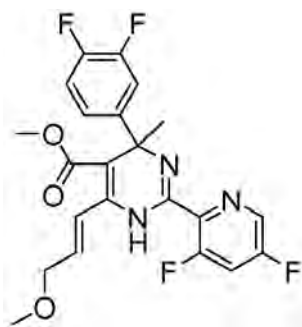
Compuesto **145**

Una mezcla de compuesto **135** (12,5 g, 47,3 mmol), NBS (9,3 g, 52,3 mmol) y peróxido de benzoilo (12 mg, 0,05 mmol) en CCl₄ (120 mL) se agitó durante la noche a 80°C bajo N₂. El disolvente se separó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo: de 200:1 a 100:1), resultando un derivado monobromado de compuesto **135** (7,2 g). Una mezcla de derivado monobromado obtenido anteriormente de compuesto **135** (3,6 g, 10,5 mmol), hidrocloreuro de piridina-2-carboximidamida (2,5 g, 16,0 mmol) y Na₂CO₃ (3,38 g, 31,9 mmol) en DMF (60 mL) se agitó durante 4 horas a 90°C bajo N₂. El disolvente se separó en vacío. El residuo se suspendió en diclorometano (100 mL). El precipitado se filtró y el filtrado obtenido se concentró en vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. (Gradiente de eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo: de 50:1 a 1:5), resultando 5-fluoro-6'-oxo-2'-(piridin-2-il)-5',6'-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo (0,4 g). 5-fluoro-6'-oxo-2'-(piridin-2-il)-5',6'-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo (0,6 g, 1,71 mmol) en POCl₃ (10 mL, 105,7 mmol) se agitó durante 2 horas a 120°C. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (10 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (3 x 30 mL) y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó en vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo: de 100:0 a 70:30) resultando 6'-cloro-5-fluoro-2'-(piridin-2-il)-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo (0,07 g). Una mezcla de 6'-cloro-5-fluoro-2'-(piridin-2-il)-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo (75 mg, 0,2 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (84 mg, 0,41 mmol), Pd(OAc)₂ (45 mg, 0,2 mmol), butildi-1-adamantil-fosfina (11 mg, 0,033 mmol) y Cs₂CO₃ (390 mg, 1,20 mmol) en DME (1,4 mL) y H₂O (0,14 mL) se calentó por irradiación de microondas durante 20 minutos a 140°C bajo una atmósfera de N₂. Se añadieron agua (5 mL) y diclorometano (5 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 5 mL). La capa orgánica se extrajo con HCl 1N (5 mL). La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 5 mL) y se basificó con NaHCO₃ a pH = 7~8. La mezcla se extrajo con diclorometano (15 mL). La

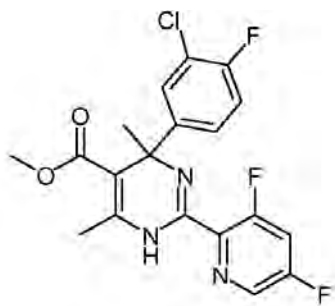
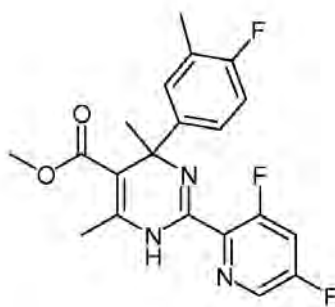
capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se separó en vacío, resultando el compuesto **145** (12 mg). Método H; Rt: 3,29 m/z; 435,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 434,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,22 (1 H, s ancho), 8,61 (1 H, d, *J*=4,5 Hz), 8,14 (1 H, d, *J*=8,0 Hz), 7,71 (1 H, td, *J*=7,5, 1,5 Hz), 7,36 (1 H, ddd, *J*=7,5, 5,0, 1,5 Hz), 7,19 (1 H, dd, *J*=8,0, 5,5 Hz), 6,97 (1 H, dd, *J*=8,8, 2,5 Hz), 6,81 (1 H, ddd, *J*=10,0, 8,0, 2,0 Hz), 6,65 (1 H, d, *J*=5,5 Hz), 6,54 (1 H, d, *J*=5,5 Hz), 3,82 – 3,89 (4 H, m), 3,81 (1 H, d, *J*=16,5 Hz), 3,73 (1 H, d, *J*=16,5 Hz), 3,33 (3 H, s), 2,57 – 2,71 (4 H, m).

Compuesto **146**

A la disolución de 5-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (24 g, 146 mmol) y malonato de dimetilo (57,9 g, 439 mmol) en CH_2Cl_2 (500 mL) y THF (500 mL) se añadió gota a gota a -40°C TiCl_4 (54,7 g, 292 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -40°C . Se añadió piridina (57 g, 731 mmol) gota a gota a -40°C . La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El sólido se separó mediante filtración y el filtrado se concentró en vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 5:1), resultando 2-(5-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)malonato de dimetilo (9,5 g). La mezcla de 2-(5-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)malonato de dimetilo (9,2 g, 33,09 mmol), piridina-2-carboximidamida (12 g, 99,2 mmol), Na_2CO_3 (10,5 g, 99,2 mmol) y tamices moleculares 4A (10 g) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (50 mL) se agitó durante 12 horas a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se separó en vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), resultando 5-fluoro-3-metil-6'-oxo-2'-(piridin-2-il)-2,3,5',6'-tetrahidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo (1,5 g). La mezcla de 5-fluoro-3-metil-6'-oxo-2'-(piridin-2-il)-2,3,5',6'-tetrahidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo (1 g, 2,74 mmol) y POCl_3 (10 mL) se agitó durante 5 horas a reflujo. Cuando se completó la reacción, la mezcla se vertió en hielo-agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas reunidas se secaron y se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), resultando 6'-cloro-5-fluoro-3-metil-2'-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo (0,42 g). La mezcla de 6'-cloro-5-fluoro-3-metil-2'-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo (400 mg, 1,03 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22 mg, 0,10 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (35,8 mg, 0,103 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (256 mg, 1,23 mmol), Cs_2CO_3 (669 mg, 2,06 mmol), DME (10 mL) y H_2O (1 mL) se agitó durante 50 minutos bajo irradiación de microondas a 140°C . La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera (2 x 10 mL). La capa orgánica se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de alto rendimiento preparativa (eluyente: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ = 30/70 a 80/20, CF_3COOH al 0,1%). Se recogió la fracción deseada y el valor del pH de la disolución se ajustó a aproximadamente 8 con K_2CO_3 . Después, el disolvente orgánico se separó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución se evaporó y el producto puro se secó en vacío, resultando el compuesto **146** (60 mg, mezcla de diastereoisómeros 7/3). Método J; Rt: 6,44 m/z; 451,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 450,2.

compuesto **147**

Se burbujeó nitrógeno a través de una disolución de compuesto **140** (130 mg, 0,24 mmol) y una disolución saturada de carbonato potásico (2,5 mL) en dioxano (4 mL) durante 10 minutos. Se añadieron trans-3-metoxi-1-propeniltrifluoroborato de potasio (64 mg, 0,36 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (9,8 mg, 0,012 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C en un tubo cerrado durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (eluyente 5 a 100% EtOAc en heptano). Las fracciones de producto se reunieron y se concentraron, proporcionando 4-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-(3-metoxiprop-1-enil)-4-metilpirimidina-1,5(4H)-dicarboxilato de (E)-1-terc.-butil-5-metilo en forma de un aceite transparente (94 mg). HCl en dioxano (1 mL, 4 M) se añadió a una disolución del compuesto anterior (94 mg) en metanol (5 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se secó en vacío durante la noche. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (5 mL), la capa orgánica se secó sobre un cartucho de HM-N y se concentró en vacío. El residuo obtenido se secó durante una noche en vacío a 50°C, proporcionando compuesto **147** (61 mg) en forma de una resina amarilla. Método K; Rt: 2,20 m/z; 450,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 449,1.

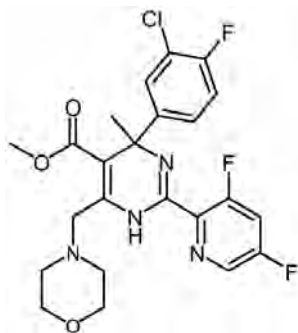
compuesto **148**compuesto **149**

Un vial se cargó con 3-cloro-4-fluorofenilacetileno (6 g, 38,8 mmol), malonato de dimetilo (4,4 mL, 38,8 mmol) y cloruro de indio(III) (257 mg, 1,16 mmol). La mezcla se agitó a 130°C durante 18 horas, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se utilizó como tal. Parte de esta mezcla de reacción (4,21 g de mezcla en bruto) y 3,5-difluoropicolinimidamida (3,46 g, 22 mmol) en 1,4-dioxano (63 mL) se agitó y se calentó a 40°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró bajo presión reducida, se añadió oxiclورو de fósforo (27,3 mL, 293,81 mmol) y esta mezcla se calentó y se agitó en un baño de aceite a 110°C durante 7 horas. La mezcla

resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se trató con bicarbonato de sodio (ac. sat. 150 mL) y se agitó durante 30 minutos. Esto se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: heptano - diclorometano 60:40 a 40:60). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó de nuevo utilizando cromatografía en columna de sílice (gradiente: heptano-acetato de etilo 100:0 a 90:10) proporcionando 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (774 mg) en forma de un sólido amarillo. Este compuesto (500 mg, 1,16 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL) y la disolución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió tetrametilestaño (322 μl , 2,32 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (59,4 mg, 0,12 mmol), el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla se calentó mediante irradiación por microondas a 140°C durante 60 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad a vacío. El residuo obtenido se disolvió en éter dietílico y la capa orgánica se lavó con agua destilada (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC Prep (Hypersyl C₁₈ BDS-3 μm , 100 x 4,6 mm) Fase móvil (NH_4OAc 0,5% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas, el disolvente orgánico se separó en vacío y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se reunieron y se concentraron a presión reducida, proporcionando compuesto **148** (211 mg) y compuesto **149** (29 mg) en forma de un sólido amarillo.

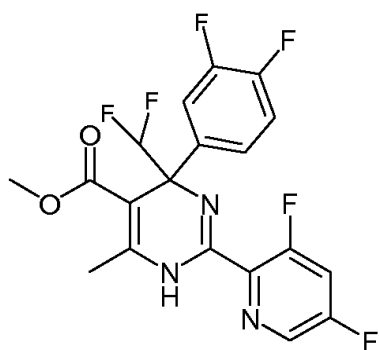
Compuesto **148** Método A; Rt: 1,13 m/z; 410,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 409,1.

Compuesto **149** Método A; Rt: 1,09 m/z; 390,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 389,1.



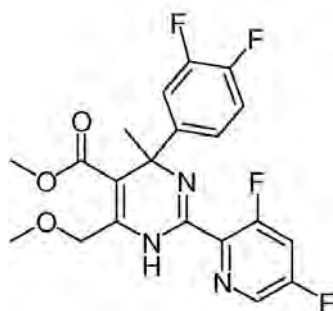
20 Compuesto **150**

Un vial para microondas se cargó con 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (478 mg, 1,11 mmol), carbonato de cesio (2,18 g, 6,68 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (276,5 mg, 1,34 mmol), agua destilada (1 mL) y 1,2-dimetoxietano (3 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A continuación se añadieron acetato de paladio(II) (50,4 mg, 0,22 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (63,8 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante otros 2 minutos. El vial se tapó y se calentó mediante irradiación por microondas a 100°C durante 25 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se recogió en diclorometano (5 mL) y agua (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por HPLC Prep (Hypersyl C₁₈ BDS-3 μm , 100 x 4,6 mm) Fase móvil (NH_4OAc al 0,5% en agua/acetronitrilo). Se recogieron las fracciones deseadas, el disolvente orgánico se separó en vacío y el agua obtenida se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto **150**. Método A; Rt: 1,22 m/z; 495,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 494,1.

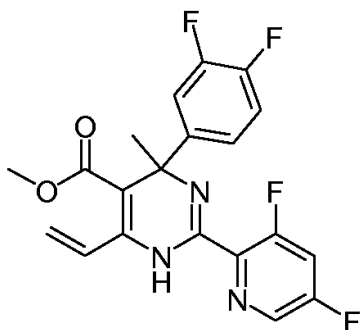
Compuesto **151**Enantiómeros de la mezcla racémica **151**: **151a** y **151b**

5 Se añadió tetracloruro de titanio (11,4 mL, 104,1 mmol) en diclorometano (28 mL) gota a gota a un matraz que contenía tetrahidrofurano (205 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió en baño de hielo. A continuación se añadieron 1-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-etanona (10 g, 52 mmol) y malonato de dimetilo (5,93 mL, 52 mmol), ambos a la vez. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 60 minutos mientras se continuaba el enfriamiento. Después, se añadió piridina (16,8 mL, 208 mmol) en tetrahidrofurano (37 mL) a la mezcla y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Seguidamente, se añadieron agua destilada (40 mL) y éter dietílico (40 mL) a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 40 mL). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (60 mL), NaHCO₃ (60 mL) (ac / sat) y de nuevo con salmuera (60 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 2-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroetiliden)malonato de dimetilo (15,6 g) en forma de un aceite transparente. 2-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroetiliden)malonato de dimetilo (5 g) se disolvió en 1,4-dioxano (25 mL) y se trató con 3,5-difluoropiridina-2-carboximidamida (3,1 g, 19,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo - heptano 0:100 a 50:50) proporcionando 4-(difluorometil)-4-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (5,45 g) en forma de un sólido amarillo que se utilizó como tal. 4-(difluorometil)-4-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo se trató con oxocloruro de fósforo (10 mL, 107,6 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas.

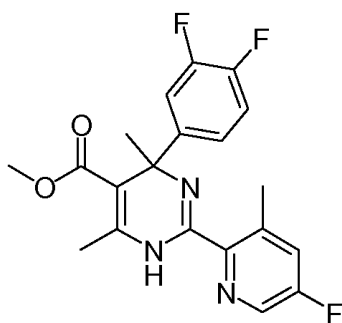
La mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando un alquitrán negro, que se trató con hielo-agua (50 mL). Esto se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando gradiente de elución (heptanos - diclorometano 100:0 a 25:75) proporcionando 6-cloro-4-(difluorometil)-4-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (1,95 g) en forma de un sólido ligeramente amarillo que se utilizó como tal. 6-cloro-4-(difluorometil)-4-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (450 mg, 1 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (6,4 mL) en un vial de microondas y esto se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. A continuación, se añadió tetrametilestaño (0,21 mL, 1,5 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (51 mg, 0,1 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla se calentó por irradiación de microondas a 140°C durante 10 minutos. La mezcla se concentró en vacío y se co-evaporó con tolueno (2 x 20 mL). El residuo obtenido se recogió en agua-diclorometano (30 mL-30 mL) y la capa acuosa se extrajo otras dos veces (2 x 30 mL de diclorometano). El extracto reunido se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep (Hypersyl C₁₈ BDS-3µm, 100 x 4,6 mm) Fase móvil (NaHCO₃ al 0,5% en agua, CH₃CN). Las fracciones deseadas se concentraron y se co-evaporaron con metanol (2 x 10 mL). El residuo obtenido se secó en vacío, proporcionando el compuesto **151** en forma de un aceite amarillo. La mezcla racémica **151** se separó en enantiómeros **151a** y **151b** utilizando SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm / fase móvil: CO₂, EtOH con *i*PrNH₂ al 0,2%) proporcionando compuesto **151a** (93 mg) en forma de un sólido pegajoso de color amarillo y compuesto **151b** (100 mg) en forma de un sólido pegajoso de color amarillo. Compuesto **151**: Método A; Rt: 1,11 m/z; 430,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 429,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*, mezcla tautomérica, isómero principal descrito) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 6,71 (t, *J*=56 Hz, 1 H), 7,07 (dt, *J*=10,0, 8,5 Hz, 1 H), 7,26 – 7,31 (m, 1 H), 7,32 – 7,43 (m, 2 H), 8,29 (d, *J*= 2,0 Hz, 1 H), 8,34 (s ancho, 1 H). SFC: columna: OJ-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: EtOH al 5% (que contenía *i*PrNH₂ al 0,2%) mantener 15,00 min, Temperatura: 30°C: Compuesto **151a** Rt: 3,9 min; Compuesto **151b** Rt: 4,4 min)

Compuesto **152**

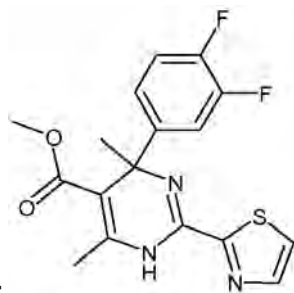
Una disolución de compuesto **131** (180 mg, 0,435 mmol) en DMF (2 mL) en un vial de microondas se agitó y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió tributil(metoximetil)estannano (219 mg, 0,653 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (44,5 mg, 0,087 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío para proporcionar un aceite pegajoso. Este aceite se purificó mediante HPLC prep. (Hypersyl C₁₈ BDS-3µm, 100 x 4,6 mm; Fase móvil (NH₄HCO₃ al 0,2% en agua, acetonitrilo). Las fracciones deseadas se reunieron y se evaporaron para formar un precipitado en el disolvente restante (agua). Los sólidos se filtraron y lavaron con agua, resultando el compuesto **152** (23 mg) en forma de sólido de color blanquecino después de secar en vacío a 50°C. Método A; Rt: 1,18 m/z; 424,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 423,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,92 (s, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 4,61 (d, J=16,0 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=16,0 Hz, 1 H), 7,06 (dt, J=10,0, 8,5 Hz, 1 H), 7,15 – 7,22 (m, 1 H), 7,24 – 7,33 (m, 2 H), 8,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 9,04 (s ancho, 1 H).

Compuesto **153**

Un tubo se cargó con compuesto **140** (150 mg, 0,277 mmol), 1,4-dioxano (4 mL) y disolución de carbonato potásico acuoso saturado (3 mL). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 10 minutos y se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (55,7 mg, 0,416 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio II diclorometano (11,3 mg, 0,0139 mmol). La mezcla de reacción se lavó con gas nitrógeno y el tubo se cerró y se calentó a 80°C durante 20 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (25 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica separada se lavó con disolución de carbonato de sodio saturada acuosa (2 x 5 mL), agua (5 mL) y salmuera (5 mL). La disolución orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano de 0% a 15%) para proporcionar 4-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metil-6-vinilpirimidina-1,5(4H)-dicarboxilato de 1-terc.-butil-5-metilo (60 mg) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo que se secó en horno de vacío a 40°C durante una noche y se utilizó como tal en la siguiente etapa. Método A; Rt: 1,30 m/z; 506,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 505,2. 4-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metil-6-vinilpirimidina-1,5(4H)-dicarboxilato de 1-terc.-butil-5-metilo (60 mg, 0,119 mmol), HCl (4 M en dioxano) (4,00 mL, 16,0 mmol) y metanol (2 mL) se agitaron a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar un residuo pegajoso amarillo que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano en heptano de 40 a 100%) para proporcionar el compuesto **153** (41 mg) después de secar en vacío. Método A; Rt: 1,18 m/z; 406,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 405,1.

Compuesto **154**

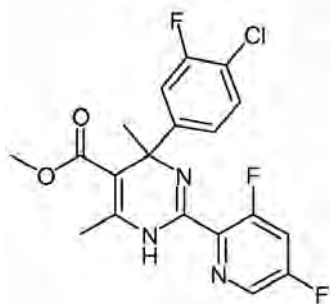
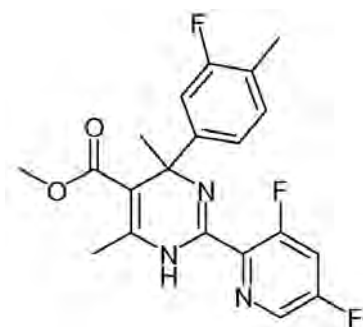
Una disolución de compuesto **132** (75 mg, 0,183 mmol) en DMF (1 mL) en un vial de microondas se agitó y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió tetrametilestaño (38,0 μ L, 0,275 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (18,7 mg, 0,0366 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas a 140°C durante 1 hora y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío para proporcionar una resina oscura. El producto se mezcló con metanol (10 mL) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo oleoso oscuro. El aceite se disolvió en diclorometano (30 mL), se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4 se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite pardo. Se purificó el aceite utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano de 5 a 30%) Todas las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto **154** en forma de un aceite pegajoso amarillo Método A; Rt: 1,17 m/z; 390,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 389,1. ¹H-RMN (600 MHz, benceno-*d*₆); mezcla tautomérica (~9/1), isómero principal descrito; ppm 1,90 (s, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 2,34 (t, J=0,6 Hz, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 6,52 (ddd, J=9,1, 2,8, 0,7 Hz, 1 H), 6,81 (dt, J=10,2, 8,5 Hz, 1 H), 7,14 – 7,18 (m, 1 H), 7,50 (ddd, J=12,2, 7,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 8,21 (s ancho, 1 H)

Compuesto **155**

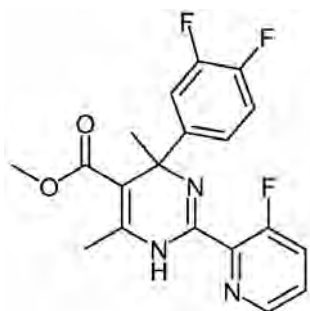
Enantiómeros de la mezcla racémica **155**: **155a** y **155b**

Una mezcla del compuesto **129** (2 g, 6,29 mmol) y 2-tiazolcarboximidamida (1,04 g, 8,18 mmol) en DMF (10 mL) se agitó y se calentó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado se filtró y se disolvió en diclorometano. El disolvente orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad a vacío, resultando una mezcla bruta que contenía 4-(3,4-difluorofenil)-4-metil-6-oxo-2-(tiazol-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (1,91 g). Método A; RT: 1,04 m/z; 366,0 (M + H)⁺ Masa exacta: 365,1. Una mezcla de 4-(3,4-difluorofenil)-4-metil-6-oxo-2-(tiazol-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (1,91 g bruto) y POCl_3 (7 mL, 78 mmol) en un tubo cerrado se agitó a 120°C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo un flujo de nitrógeno a 50°C. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró en vacío para proporcionar un residuo pardo oscuro. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano isocrático), resultando metil 6-cloro-4-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (721 mg bruto). Método A; RT: 1,10 m/z; 384,0 (M + H)⁺ Masa exacta: 383,0. Una disolución de 6-cloro-4-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (356 mg, 0,751 mmol) en DMF (2 mL) en un vial de microondas se agitó y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió tetrametilestaño (156 μ L, 1,13 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (76,8 mg, 0,15 mmol), el vial se purgó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad para

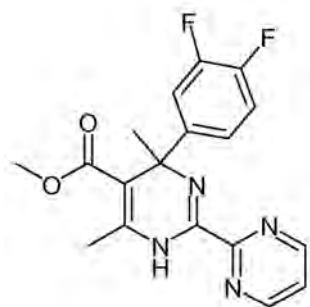
- proporcionar un aceite de color pardo. El producto bruto obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano de 10 a 30%) para proporcionar el compuesto **155** (153 mg). Método A; RT: 1,12 m/z; 364,1 (M + H)⁺ Masa exacta: 363,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*, mezcla tautomérica (~8/2), isómero principal descrito) δ ppm 1,87 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 7,06 (dt, *J*=10,0, 8,5 Hz, 1 H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 7,23 – 7,32 (m, 1 H), 7,44 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 7,73 (s ancho, 1 H), 7,82 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H). La mezcla racémica **155** se separó en enantiómeros **155a** y **155b** mediante SFC Prep (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvil: CO₂, etanol), proporcionando compuesto **155a** (54 mg) y compuesto **155b** (50 mg). Columnas: AD-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal 3 mL/min; Fase móvil: EtOH al 5% (que contenía *i*PrNH₂ al 0,2%) mantener 15,00 min; Temperatura: 30°C compuesto **155a** Rt (4,0 min) compuesto **155b** Rt (4,9 min).

10 Compuesto **156**Compuesto **157**

- Preparado a través de una ruta similar a la descrita para el compuesto **148** y **149**, partiendo de 1-cloro-4-etinil-2-fluoro-benceno en lugar de 3-cloro-4-fluorofenilacetileno. La reacción de 2-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)etilideno)malonato de dimetilo con 3,5-difluoropicolinimidamida en 1,4-dioxano se realizó a 40°C durante 18 horas.
- 15 Compuesto **156**: Método A; Rt: 1,13 m/z; 410,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 409,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*, que contiene una gota de TFA) δ ppm 2,22 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 7,28 (ddd, *J*=8,4, 2,4, 0,7 Hz, 1 H), 7,33 (dd, *J*=9,7, 2,2 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J*=8,4, 7,5 Hz, 1 H), 7,57 (ddd, *J*=10,8, 7,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H)
- 20 Compuesto **156**. MsOH: preparado de manera similar al compuesto **132b**, partiendo del compuesto **156** en lugar de **132b**
- Compuesto **157** Método A; Rt: 1,09 m/z; 390,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 389,1
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*, que contiene una gota de TFA) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 2,29 (d, *J*=1,8 Hz, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 3,58 (s, 3 H), 7,13 – 7,21 (m, 2 H), 7,22 – 7,29 (m, 1 H), 7,56 (ddd, *J*=10,8, 7,2, 2,2 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H)

Enantiómeros de la mezcla racémica **158**: **158a** y **158b**

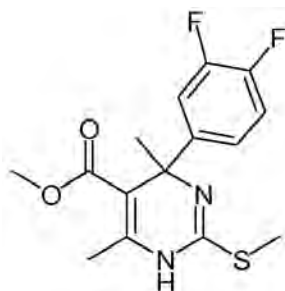
Compuesto **158** se preparó a través de una ruta similar a la descrita para el compuesto **132** a partir del compuesto **129**, utilizando 3-fluoro-2-piridina carboximidamida en lugar de 3,5-difluoro-2-piridina carboximidamida. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*, mezcla tautomérica (~9/1), isómero principal descrito) δ ppm 1,90 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 7,05 (dt, *J*=10,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,33 (ddd, *J*=12,0, 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,41 (ddd, *J*=8,0, 4,5, 3,5 Hz, 1 H), 7,50 (ddd, *J*=10,0, 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,16 (s ancho, 1 H), 8,38 (dt, *J*=4,6, 1,3 Hz, 1 H). La mezcla racémica **158** (135 mg) se separó en enantiómeros **158a** y **158b** mediante SFC Prep en (Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm). Fase móvil (CO₂, etanol), las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en metanol y se evaporaron de nuevo, proporcionando compuesto **158a** y compuesto **158b**. Columnas: AD-H 250 mm x 4,6 mm, Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: EtOH al 3% (que contenía *i*PrNH₂ al 0,2%) mantener 17,5 min; Temperatura: 30°C; compuesto **158a** Rt (7,2 min; 376,1 (M + H)⁺), compuesto **158b** Rt (8,6 min; 376,1 (M + H)⁺).

Compuesto **159**

15 Enantiómeros de la mezcla racémica **159**: **159a** y **159b**

Una mezcla del compuesto **129** (4 g bruto), 2-pirimidinacarboximidamida (2,35 g, 19,2 mmol) y 1,4-dioxano (25 mL) se agitó a 40°C durante 72 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo de color pardo. Este residuo y oxiclورو de fósforo (20,9 mL, 225 mmol) se agitaron a 120°C durante 45 minutos en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se concentró en vacío a 50°C y se co evaporó con tolueno (2 x 100 mL). El residuo se disolvió en diclorometano (250 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar un residuo de color pardo oscuro. Este residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano en heptano de 50 a 100%) a 6-cloro-4-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2-(pirimidin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (1800 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. Una disolución de 6-cloro-4-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2-(pirimidin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (900 mg) en 1,4-dioxano (10 mL) en un vial de microondas se agitó y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió tetrametilestaño (494 µL, 3,56 mmol) seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (243 mg, 0,475 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (121 mg, 0,238 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas a 145°C durante 30 minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo obtenido se mezcló con diclorometano (100 mL) y el precipitado de color naranja se separó mediante filtración. El filtrado se lavó con agua (2 x 20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en

columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano de 20 a 100%) para proporcionar el compuesto **159** en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. Método A; Rt: 0,86 m/z; 359,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 358,1. La mezcla racémica **159** se purificó mediante SFC Prep (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvil: CO₂, etanol), proporcionando los compuestos **159a** y **159b** en forma de polvos de color amarillo. Columnas: AD-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: EtOH al 10% (que contenía iPrNH₂ al 0,2%) mantener 15,00 min; Temperatura: 30°C; compuesto **159a**: Rt. (3,2 min), compuesto **159b** Rt (4,5 min). ¹H RMN (360 MHz, CLOROFORMO-d, mezcla tautomérica (~9/1), isómero principal descrito) δ ppm 1,96 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 7,04 (dt, J=10,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,19 – 7,24 (m, 1 H), 7,30 (ddd, J=12,0, 8,0, 3,0 Hz, 1 H), 7,40 (t, J=5,0 Hz, 1 H), 8,41 (s ancho, 1 H), 8,86 (d, J=5,0 Hz, 2 H).



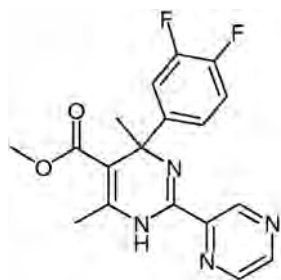
10 Compuesto **160**

Enantiómeros de **160**: **160a** y **160b**

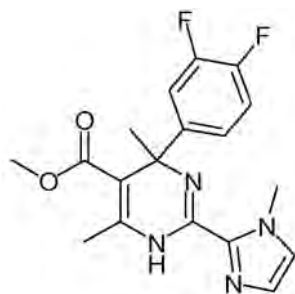
Un tubo de alta presión se cargó con acetoacetato de metilo (54,6 mL, 507 mmol), 3,4-fluorofenilacetileno (70,0 g, 507 mmol) y cloruro de indio(III) (5,61 g, 25,3 mmol) y se cerró. La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 18 horas y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción que contenía 2-acetil-3-(3,4-difluorofenil)but-2-enoato de metilo se utilizó como tal en la siguiente etapa. Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de hemisulfato de S-metilisotiourea (85,2 g, 305,9 mmol), 2-acetil-3-(3,4-difluorofenil)but-2-enoato de metilo bruto (128,9 g), bicarbonato de sodio (170,3 g, 2,03 mol) y N,N-dimetilformamida seca (900 mL) se calentó a 50°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purgó con nitrógeno durante 45 minutos y se añadió agua (600 mL). La mezcla acuosa se extrajo con éter dietílico (4 x 300 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 200 mL), resultando un aceite de color pardo. Éste se disolvió en diclorometano (150 mL). Después de 3 horas se recogieron los cristales en un filtro y se lavaron con diclorometano (2 x 30 mL) para proporcionar el compuesto **160** en forma de cristales blancos (25,8 g). Método A; Rt: 1,04 m/z; 327,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 326,1. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d, que contiene una gota de TFA) δ ppm 2,04 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 7,10 – 7,33 (m, 3 H). La mezcla racémica **160** (20 g) se separó en sus enantiómeros **160a** y **160b** mediante SFC Prep (Fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm), Fase móvil: CO₂, iPrOH), proporcionando el compuesto **160a** (9,1 g) y **160 B** (8,6 g después de purificación adicional utilizando cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano 15%)). SFC: Columna: OJ-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: iPrOH al 5% (que contenía iPrNH₂ al 0,2%) mantener 15.00 min, Temperatura: 30°C Compuesto **160a**: Rt (6,2-7,0 min); Compuesto **160b**: Rt (min 7,4-8,2 min)

Síntesis alternativa del compuesto **155b**

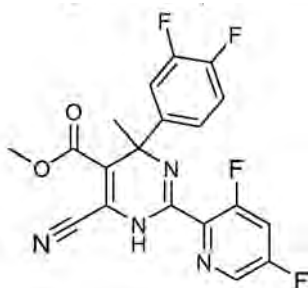
Un vial de microondas se cargó con compuesto **160b** (200 mg, 0,613 mmol), bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (504 mg, 2,45 mmol), 2-(tributylestannil)tiazol (688 mg, 1,8 mmol) y 1,2-dimetoxietano (6 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se agitó durante 10 minutos y se añadieron acetato de paladio(II) (7 mg, 0,0306 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (22,0 mg, 0,0613 mmol). El vial se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla se agitó y se calentó mediante radiación por microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y se lavó con amoniaco (2 x 50 mL; 25%) y salmuera (50 mL). A continuación, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano 15%) para proporcionar el compuesto **155b** en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN ghache_915_1 (400 MHz, DMSO-d₆, que contiene una gota de TFA) δ ppm 1,99 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 7,31-7,51 (m, 2 H), 7,58-7,71 (m, 1 H), 8,19-8,25 (m, 1 H), 8,25-8,34 (m, 1 H).

Compuesto **161**

Un vial de microondas se cargó con 1,2-dimetoxietano (9 mL), compuesto **160** (295 mg, 0,9 mmol), 2-(tributylestannil)pirazina (854 μ L, 2,71 mmol), bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (743 mg, 3,61 mmol) y esto se purgó con nitrógeno y se agitó durante 10 minutos. A continuación se añadieron acetato de paladio(II) (10 mg, 0,045 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (32 mg, 0,09 mmol) y el vial se lavó con nitrógeno y se tapó. Esta mezcla se agitó y se calentó por irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 mL) y se lavó con amoníaco (2 x 100 mL, 25%) y salmuera (100 mL). Después esto se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó utilizando HPLC de fase inversa (metanol - NH_4HCO_3 / columna: Hypersil C18 BDS_3 micrómetros). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y se co-evaporaron con metanol (2 x 50 mL). El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice mediante elución con gradiente (heptano - acetato de etilo 100:0 a 70:30). Las fracciones obtenidas se concentraron a presión reducida y se secaron en vacío a 55°C, proporcionando el compuesto **161** en forma de un polvo ligeramente amarillo (46 mg). Método A; Rt: 1,00 m/z; 359,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 358,1.

Compuesto **162**

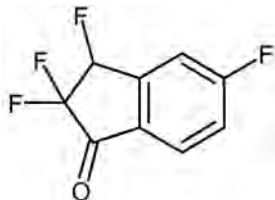
Compuesto **160** (250 mg, 0,77 mmol), 1-metil-2-(tributylestannil)imidazol (0,54 mL, 1,69 mmol) y bromuro de cobre(i)-sulfuro de dimetilo (346 mg, 1,69 mmol) se añadieron a tetrahidrofurano (12,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Esta disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (44,26 mg, 0,038 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 24 horas. Esta mezcla se filtró sobre dicálice y esto se lavó con acetato de etilo (50 mL). El residuo se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: diclorometano-metanol: 100:0 a 99:1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a presión reducida, proporcionando un aceite amarillo. Este aceite se purificó mediante HPLC Prep en (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm). Fase móvil (disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, MeOH). Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida y se co-evaporaron con metanol (2 x 20 mL). El residuo obtenido se secó en vacío a 55°C proporcionando el compuesto **162** en forma de un aceite amarillo (21 mg). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,85 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 6,92 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,01 – 7,10 (m, 1 H), 7,12 – 7,20 (m, 1 H), 7,22 – 7,31 (m, 1 H), 7,92 (s ancho, 1 H).

Enantiómeros del compuesto racémico **163**: **163a**, **163b**

5 Compuesto **131** (500 mg, 1,21 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,203 g, 1,81 mmol), cianuro de tetrabutilamonio (0,487 g, 1,81 mmol) y acetonitrilo seco (10 mL) y tamices moleculares se agitaron y se calentaron a 100°C en un tubo de microondas cerrado durante 90 minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía

10 en columna de gel de sílice (diclorometano isocrático). Las fracciones deseadas se concentraron en vacío y se purificaron adicionalmente mediante SFC Prep en (Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm). Fase móvil (CO₂, etanol con isopropilamina al 0,2%), proporcionando los enantiómeros separados que se purificaron adicionalmente utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano de 0 a 95%) para proporcionar compuesto

15 **163a** (24 mg) y compuesto **163b** (25 mg) en forma de polvos de color amarillo que se secaron durante la noche en un horno de vacío a 50°C. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d que contenía una gota de TFA) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 7,21 – 7,33 (m, 2 H), 7,39 (ddd, J=10,5, 7,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,58 (ddd, J=10,5, 7,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,0 Hz, 1 H). Método E; Rt: 1,05 m/z; 405,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 404,1. SFC: Columnas: OJ-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: EtOH al 10% (que contenía iPrNH₂ al 0,2%) mantener 15,00 min; Temperatura: 30°C; Compuesto **163a** Rt (4,5 min); Compuesto **163b** Rt (5,4 min)

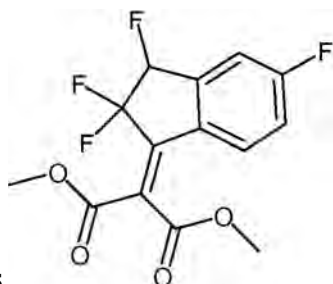
20 Compuesto **164**

A una mezcla de polvo de zinc (704 mg, 10,8 mmol) en THF seco (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 1,2-dibromoetano (0,016 mL, 0,181 mmol) seguido por trimetilclorosilano (114 mg, 1,05 mmol). Se añadió una disolución de 2-bromo-5-fluoro-benzaldehído (2,13 g, 10,50 mmol) y bromodifluoroacetato de etilo (2,13 g, 10,50 mmol) en THF (25 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió y se vertió

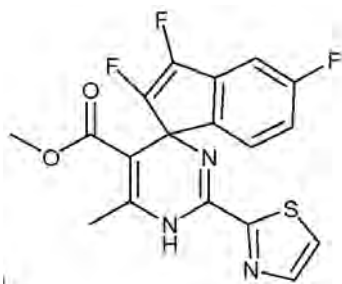
25 en hielo/agua (250 mL). Se añadió HCl 1M (100 mL) mientras se agitaba. La mezcla se agitó durante 1 hora y se extrajo con t-butilmetiléter (200 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, utilizando un gradiente de 5 hasta 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se reunieron y se concentraron en vacío, proporcionando 3-(2-bromo-5-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-propanoato de etilo (1096 mg). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 4,37 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 5,72 (ddd, J=15,7, 6,1, 1,0 Hz, 1 H), 6,99 (ddd, J=8,8, 7,7, 3,1 Hz, 1 H), 7,39 (ddd, J=9,5, 3,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J=8,8, 5,3 Hz, 1 H). El procedimiento se repitió a una escala mayor de 2-bromo-5-fluoro-benzaldehído (71,2 g, 351 mmol), proporcionando 3-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-propanoato de etilo (86 g). DAST (48,3 mL, 394,4 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de 3-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-propanoato de etilo (86 g) en diclorometano (500 mL) durante 15 minutos en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió lentamente a una disolución agitada vigorosamente saturada de NaHCO₃ (1,5 L) a lo largo de 15 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos más. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando 3-(2-bromo-5-fluorofenil)-2,2,3-trifluoropropanoato de etilo (78,0 g) en forma de un aceite de color pardo claro que se utilizó como tal. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 4,37-4,44 (m, 2 H), 6,19 – 6,41 (m, 1 H), 7,01 – 7,10 (m, 1 H), 7,29 – 7,37 (m, 1 H), 7,58 (ddd, J=8,9, 5,1, 1,2 Hz, 1 H). 3-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-2,2,3-trifluoro-propanoato de

40

etilo (55,4 g 163,5 mmol), hidróxido de litio (3,92 g, 163,5 mmol), THF (100 mL) y agua destilada (200 mL) se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente, resultando una disolución transparente (1 capa). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1M (164 mL). La emulsión resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (500 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, proporcionando un aceite de color pardo claro (58,7 g). A parte de este aceite (52,5 g) en diclorometano (2,6 L) y DMF (7 mmol), se añadió cloruro de oxalilo (89,3 g) durante 15 minutos y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, proporcionando un aceite de color pardo claro que se utilizó como tal. A este aceite en diclorometano (1000 mL) se añadieron hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (16,07 g, 149,8 mmol) y carbonato de sodio (17,46 g, 164,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Se añadió agua (500 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de 0 hasta 10% de CH₃OH en CH₂Cl₂. Las fracciones del producto se reunieron y se concentraron, resultando 3-(2-bromo-5-fluorofenil)-2,2,3-trifluoro-N-metoxi-N-metilpropanamida (37,1 g). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,32 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 6,41 – 6,64 (m, 1 H), 7,01-7,07 (m, 1 H), 7,34 – 7,41 (m, 1 H), 7,56 (ddd, J=8,9, 5,2, 1,1 Hz, 1 H). Se añadió butil-litio (49,5 mL, 1,6 M en hexanos) durante 30 minutos a -70°C a una disolución de 3-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-2,2,3-trifluoro-N-metoxi-N-metil-propanamida (25,9 g, 75,4 mmol) en THF seco (225 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con HCl (1M, 100 mL) y se diluyó con éter diisopropílico (250 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (250 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, utilizando un gradiente de 5 hasta 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se concentraron, proporcionando el compuesto **164** (12,6 g) en forma de un aceite. Método L; Rt: 1,69 m/z; 202,8 (M-H)⁺ Masa exacta: 204,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,80 – 6,01 (m, 1 H), 7,42 (tt, J=8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,47 – 7,54 (m, 1 H), 8,00 (ddd, J=8,6, 5,1, 1,3 Hz, 1 H).

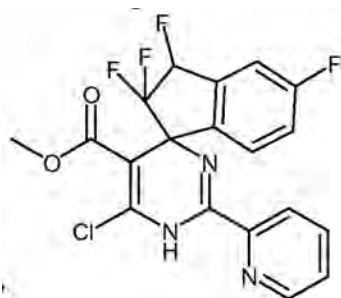
Compuesto **165**

Tetracloruro de titanio (16,29 mL), disuelto en CH₂Cl₂ (25 mL), se añadió gota a gota, a lo largo de 10 minutos, a una disolución de compuesto **164** (2,2,3,5-tetrafluoroindan-1-ona; 12,6 g, 61,5 mmol) y malonato de dimetilo (12,2 g, 92,3 mmol) en THF seco (100 mL) y diclorometano (100 mL) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadió piridina (21,8 mL) durante 5 minutos y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se inactivó con agua (400 mL) y se diluyó con CH₂Cl₂ (500 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice con un gradiente del 10 al 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto puro se reunieron y se concentraron, dando como resultado el compuesto **165** (21,0 g, que contenía malonato de dimetilo al 28% p/p). Método L; Rt: 1,86 m/z; 318,9 (M+H)⁺ Masa exacta: 318,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,90 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 5,75 (ddd, J=53,9, 10,6, 2,9 Hz, 1 H), 7,18 – 7,26 (m, 1 H), 7,30 (dt, J=7,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=8,9, 4,9, 1,4 Hz, 1 H).

Compuesto **166**

Enantiómeros del compuesto racémico **166**: **166a** y **166b**

Compuesto **165** (5,0 g, 11,3 mmol), hidrocloreto de 2-tiazolcarboxamida (2,78 g; 17,0 mmol), bicarbonato de sodio (3,33 g) en dioxano (100 mL) se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2 horas a 60°C, 2 horas a 70°C y 4 horas a 80°C, añadiendo cada vez más tiazolcarboxamida (500 mg). La mezcla se enfrió a continuación, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de 10 a 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron, proporcionando un aceite que contenía 2,2,3,5-tetrafluoro-6'-oxo-2'-(tiazol-2-il)-2,3,5,6'-tetrahidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo pegajoso de color amarillo claro (2,33 g). Este residuo oleoso (2,33 g) se agitó en POCl₃ (10 mL) a 120°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se vertió en disolución saturada de NaHCO₃ (200 mL). Esta mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de 10 a 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron en vacío, proporcionando 6'-cloro-2,2,3,5-tetrafluoro-2'-(tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo en forma de un polvo amarillo (799 mg). Método L; Rt: 1,89 y 1,99 (relación 4/6) m/z; 431,9 (M+H)⁺ Masa exacta: 431,0. Se burbujeó nitrógeno a través de una disolución de 6'-cloro-2,2,3,5-tetrafluoro-2'-(tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo (799 mg) en DMF (7 mL). A continuación, se añadieron tetrametilestaño (331 mg, 1,85 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (95 mg, 0,185 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a 140°C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente del 10 al 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y se secaron en vacío, proporcionando 2,2,3,5-tetrafluoro-6'-metil-2'-(tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo en forma de una resina de color amarillo claro (577 mg). Método L; Rt: 1,91 m/z; 412,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 411,1. Se burbujeó nitrógeno a través de 2,2,3,5-tetrafluoro-6'-metil-2'-(tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo (565 mg) disuelto en THF seco (50 mL) durante 10 minutos. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (11 mL; 0,5 M en tolueno, 5,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo un flujo de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con agua (10 mL) y se concentró parcialmente. El resto se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un gradiente del 10 al 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se reunieron, se concentraron y el residuo obtenido se secó en vacío a 50°C, resultando compuesto **166** en forma de un polvo amarillo (272 mg). Método L; Rt: 2,10 m/z; 392,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 391,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,44 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 6,86 (ddd, J=10,0, 8,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J=8,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,15 (ddd, J=8,0, 5,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 8,01 (s ancho, 1 H). La mezcla racémica **166** se separó en enantiómeros mediante SFC Prep (Fase estacionaria: Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm), Fase móvil: CO₂, isopropanol, las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron otra vez, resultando compuesto **166a** (103 mg) y compuesto **166b** (96 mg) en forma de aceites amarillos. Columna: OD-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: iPrOH al 5% (que contenía iPrNH₂ al 0,2%) mantener 15,00 min; Temperatura: 30°C; Compuesto **166a** Rt (9,9 min) Compuesto **166b** Rt (11,0 min).

Compuesto **167**⁺

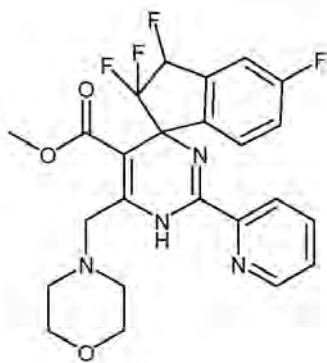
40 Diastereoisómeros separados de mezcla diastereoisomérica **167**: **167A** y **167B**

Compuesto **165** (10,2 g, 23,1 mmol), hidrocloreto de piridina-2-carboximidamida (6,37g, 40,4 mmol), bicarbonato de sodio (7,76 g, 92,4 mmol) y dioxano (200 mL) se calentaron y se agitó a 60°C durante 6 horas y se agitó adicionalmente durante la noche a 40°C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, utilizando un gradiente de 5 hasta 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se reunieron y se concentraron, proporcionando 2,2,3,5-tetrafluoro-6'-oxo-2'-(piridin-2-il)-2,3,5,6'-tetrahidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-porimidina]-5'-carboxilato de metilo (6,1 g) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro. Una disolución de 2',2',3',5'-tetrafluoro-6-oxo-2-(2-piridil)espiro[1,5-dihidropirimidina-4,1'-indano]-

5-carboxilato de metilo en oxiclorigo de f3sforo (50 g) equipada con un tubo de secado de CaCl₂ se calent3 a 110°C durante 210 minutos. La mezcla de reacci3n se concentr3, el residuo se disolvi3 en CH₂Cl₂ (200 mL), se verti3 en disoluci3n de NaHCO₃ saturada (200 mL) y se agiti3 durante 30 minutos. La capa org3nica se sec3 sobre sulfato de sodio, se filtr3 y se concentr3. El residuo se purific3 mediante cromatograf3a en columna sobre s3lice, utilizando un gradiente de 5 hasta 100% de EtOAc en heptano. 6'-cloro-2,2,3,5-tetrafluoro-2'-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-pirimidina]-5'-carboxilato de metilo se aisl3 como dos diastereois3meros separados: y compuesto **167A** (1046 mg despu3s de la segunda purificaci3n) y compuesto **167B** (1705 mg).

Compuesto **167A**: M3todo L; Rt: 1,94 m/z; 425,9 (M+H)⁺ Masa exacta: 425,1.

Compuesto **167B**: M3todo L; Rt: 2,06 m/z; 425,9 (M+H)⁺ Masa exacta: 425,1.



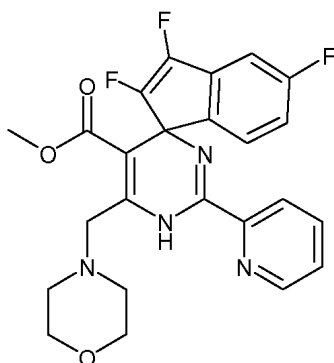
10

Compuesto **168**

Diastereois3meros separados de mezcla diastereoisom3rica **168**: **168A** y **168B**

15 Nitr3geno se lav3 a trav3s de una mezcla de compuesto **167B** (1705 mg) (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (1658 mg, 8,0 mmol), carbonato de potasio (1384 mg, 10 mmol) en 3ter dimetilico de etilenglicol (5 mL) y agua (2,3 mL) durante 10 minutos. Luego se a3adi3 bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (1614 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacci3n se calent3 a 140°C durante 45 minutos en un microondas Biotage La mezcla se concentr3 y el residuo se recogi3 en agua (50 mL) y CH₂Cl₂ (50 mL). La capa org3nica se sec3 sobre MgSO₄, se filtr3 y se concentr3. El residuo se purific3 mediante cromatograf3a en columna sobre s3lice utilizando un gradiente de 10 a 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se concentraron y se secaron en vac3o, proporcionando compuesto **168B** (923 mg) en forma de un polvo amarillo. M3todo L; Rt: 2,07 m/z; 491,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 490,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,51 – 2,73 (m, 4 H), 3,43 (s, 3 H), 3,71 – 3,93 (m, 6 H), 5,96 (ddd, J=55,0, 10,1, 3,7 Hz, 1 H), 7,05 – 7,24 (m, 3 H), 7,41 (ddd, J=8,0, 4,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,75 (td, J=8,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,23 (dt, J=8,0, 1,1 Hz, 1 H), 8,56 – 8,68 (m, 1 H), 10,55 (s, 1 H). Compuesto **167A** se convirti3 en el Compuesto **168A** de manera similar a la descrita para el compuesto **168B**, resultando el compuesto **168A** (470 mg) en forma de un s3lido amarillo. M3todo L; Rt: 2,08 m/z; 491,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 490,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,61-2,68 (m, 4 H), 3,39 (s, 3 H), 3,77 – 3,92 (m, 6 H), 6,12 (dt, J=54,6, 8,1 Hz, 1 H), 7,06-7,14 (m, 1 H), 7,15 – 7,24 (m, 2 H), 7,39 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,73 (td, J=7,8, 1,7 Hz, 1 H), 8,07 (dt, J=8,0, 1,1 Hz, 1 H), 8,57 – 8,65 (m, 1 H), 10,50 (s, 1 H).

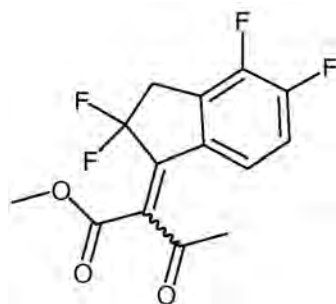
25

Compuesto **169**¹

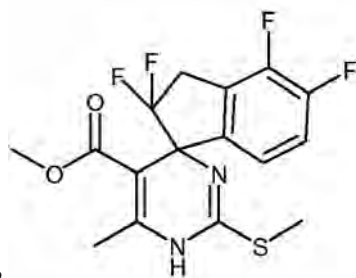
Bis(trimetilsilil)amida de litio (4,0 mL, 1M en THF) se añadió a una disolución de compuesto **168A** (0,811 mmol, 398 mg) en THF seco (50 mL) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un gradiente de 10 a 100% de EtOAc. Las fracciones de producto se reunieron y se concentraron en vacío a 50°C, proporcionando compuesto **169** en forma de un polvo amarillo (329 mg). Método L; Rt: 2,16 m/z; 471,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 470,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,55 – 2,71 (m, 4 H), 3,40 (s, 3 H), 3,78 – 3,92 (m, 6 H), 6,84 (ddd, J=9,7, 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,11 (ddd, J=8,1, 4,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,39 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,74 (td, J=7,8, 1,7 Hz, 1 H), 8,15 (dt, J=8,0, 0,9 Hz, 1 H), 8,56 – 8,66 (m, 1 H), 10,47 (s, 1 H). Compuesto **169** se puede preparar partiendo de compuesto **168B** de una forma similar a la descrita a partir de **168A**.

Compuesto **170**

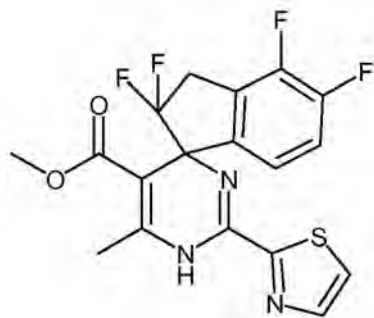
TFA (4,6 mL, 59,8 mmol) se añadió a una disolución de 4,5-difluoro-1-indanona (50,3 g, 299,2 mmol) y butilamina (26,3 g, 359 mmol) en ciclohexano (500 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche en un aparato de Dean Stark. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en éter diisopropílico (300 mL). La disolución se lavó con disolución de NaHCO₃ saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando un líquido de color rojo oscuro que solidificó en reposo. Este producto bruto obtenido (61,4 g) se utilizó como tal. N-butil-4,5-difluoro-indan-1-imina (28,2 g, parte de la mezcla en bruto anterior) se disolvió en acetonitrilo seco (500 mL). Se añadió sulfato de sodio (8,46 g, 59,6 mmol) seguido por bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (60,1 g, 169,7 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar 5 minutos y luego se añadió en porciones HCl al 37% (45 mL) mientras se agitaba. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se concentró en vacío. El residuo obtenido se extrajo con éter diisopropílico (800 mL) durante la noche, se decantó, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con éter diisopropílico (500 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando gradiente de elución de 5 hasta 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se reunieron y se concentraron en vacío, proporcionando compuesto **170** (6,98 g). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,61 (t, J=12,3 Hz, 2 H), 7,28 – 7,40 (m, 1 H), 7,65 – 7,76 (m, 1 H).

Compuesto **171**

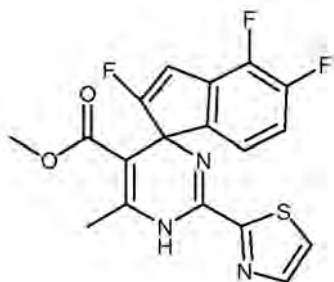
5 Tetracloruro de titanio (7,94 g, 68,4 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (25 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos a una disolución de 2,2,4,5-tetrafluoroindan-1-ona (11 mL, 99 mmol) y acetoacetato de metilo (6,98 g, 34,2 mmol) en THF (150 mL) y diclorometano (150 mL) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A
 10 continuación, se añadió piridina (13,5 mL, 167,5 mmol) durante 5 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba y se agitó adicionalmente durante 5 días. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, utilizando un gradiente de 5 hasta 100% de EtOAc. Las fracciones de producto se concentraron, resultando el
 15 compuesto **171** en forma de una resina de color pardo (mezcla E/Z, 6.17 g). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) mezcla E/Z o Z/E 85/15, isómero principal descrito: δ ppm 2,50 (s, 3 H), 3,55 (t, J=13,2 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 7,04 – 7,19 (m, 1 H), 7,26-7,31 (m, 1 H).

Compuesto **172**

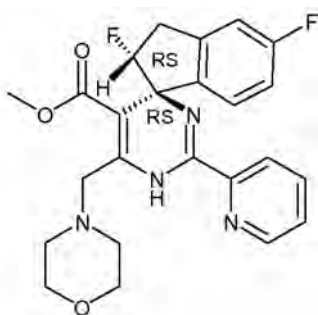
15 Compuesto **171** (5,86 g, 19,39 mmol), sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (4,05 g 14,5 mmol) y bicarbonato de sodio (6,0 g, 116,3 mmol) en DMF (100 mL) se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (800 mL) y se extrajo 3 veces con éter dietílico (400 mL). La capa acuosa se extrajo también dos veces con diclorometano (500 mL). Ambas capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron juntos. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un
 20 gradiente de 10 al 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se reunieron y se concentraron en vacío, proporcionando compuesto **172** en forma de un sólido de color pardo (5,89 g). Método L; Rt: 1,97 m/z; 375,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 374,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d, -4°C) : mezcla tautoméricas ~4/1, isómero principal descrito: ppm 2,27 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,54 (dd, J=17,3, 9,3 Hz, 2 H), 6,71 (s ancho, 1 H), 6,84 (dd, J=8,3, 4,0 Hz, 1 H), 7,02 – 7,11 (m, 1 H).

Compuesto **173**

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de compuesto **172** (2,83 g, 7,56 mmol) 2-(tributylestannil)tiazol (8,5 g 22,8 mmol), bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (6,2 g 30,24 mmol) en DME (25 mL) durante 10 minutos divididos en 3 viales de microondas). Se añadió (bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (290 mg, 0,257 mmol) y la mezcla de reacción se irradió en el microondas a 140°C durante 30 minutos. Las mezclas se vertieron en amoniaco en agua (500 mL, 25%) y se extrajeron 3 veces con éter (250 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre sílice, utilizando un gradiente de 10 a 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se concentraron en vacío, proporcionando un sólido amarillo (127 mg). Método L; Rt: 2,03 m/z; 412,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 411,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d); mezcla tautomérica (~8/2), isómero principal descrito; δ ppm 2,41 (s, 3 H), 3,44 (s, 3 H), 3,52 – 3,78 (m, 2 H), 6,88 (dd, 1 H, J= 4,2, 8,6 Hz), 7,01 – 7,17 (m, 1 H), 7,47 (d, J= 3,1 Hz, 1 H), 7,84 (d, J= 3,1 Hz, 1 H), 8,03 (s ancho, 1 H).

Compuesto **174**Enantiómeros de compuesto racémico **174**: **174a** y **174b**

(1,11 g, 2,7 mmol), metilato de sodio (874 mg, 16,2 mmol) en metanol (7 mL) se calentó en un microondas Biotage a 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un gradiente de 10 a 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se concentraron y se secaron, proporcionando un polvo de color amarillo.(778 mg). Método L; Rt: 1,93 m/z; 392,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 391,1 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,44 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 6,09 (s, 1 H), 6,78 – 6,93 (m, 2 H), 7,47 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 7,98 (s ancho, 1 H). Compuesto **174** (205 mg) se separó en enantiómeros mediante SFC Prep (Fase estacionaria: Chiralcel Diacel ID 20 x 250 mm), Fase móvil: CO₂, EtOH con iPrNH₂ al 0,2%), las fracciones deseadas se recogieron, se concentraron en vacío, se disolvieron en MeOH, se evaporaron de nuevo y se secaron durante la noche en vacío a 50°C, resultando compuesto **174a** (68 mg) y compuesto **174b** (74 mg). SFC: Columna: ID-H 250 mm x 4,6 mm; Caudal: 3 mL/min; Fase móvil: EtOH al 5% (que contenía iPrNH₂ al 0,2%) mantener 15,00 min Temperatura: 30°C; compuesto **174a** Rt (~6,2 min); compuesto **174b** Rt (~7,0 min) Compuesto **175** (un diastereoisómero principal tal como se representa, mezcla racémica)



Una mezcla de compuesto **169** (840 mg, 1,79 mmol) y Pd/C al 10% (203 mg) en metanol (200 mL) se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno y se deja el fin de semana sin agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos más y la mezcla se filtró. Se añadió K₂CO₃ (1 g) al filtrado y luego se concentró. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando gradiente de elución con 5 a 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto se reunieron, se concentraron y se secaron, proporcionando compuesto **175** (75 mg) en forma de un polvo de color amarillo claro.

Método L; Rt: 2,04 m/z; 455,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 454,2. ¹H RMN (600 MHz, ACETONA-d₆) δ ppm 2,53 – 2,66 (m, 4 H), 3,22 (ddd, J=25,7, 17,2, 4,4 Hz, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,53 (td, J=16,0, 7,7 Hz, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,73 – 3,80 (m, 4 H), 5,15 (ddd, J=53,6, 7,5, 4,7 Hz, 1 H), 6,93 (ddd, J=9,2, 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,99 (m, J=9,2 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J=8,4, 5,3 Hz, 1 H), 7,55 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,90 (td, J=7,7, 1,7 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 8,71 (ddd, J=4,8, 1,6, 0,9 Hz, 1 H), 10,14 (s ancho, 1 H).

Ejemplos biológicos - actividad anti-VHB de compuestos de fórmula I

La actividad anti-HBV se midió utilizando una línea celular transfectadas estable, HepG2.2.15. Se describió que esta línea celular secreta altos niveles relativamente consistentes de partículas de virión de VHB, que se han demostrado provoca tanto la infección como la enfermedad aguda y crónica en chimpancés.

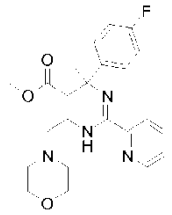
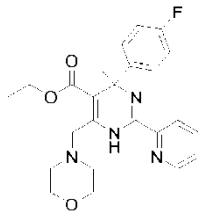
10 Para el antiviral, las células de ensayo se trataron dos veces durante tres días con compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos en duplicado. Después de 6 días de tratamiento, se determinó la actividad antiviral por cuantificación de ADN del VHB purificado a partir de viriones secretados utilizando PCR en tiempo real y un conjunto de cebadores específicos para el VHB y sonda.

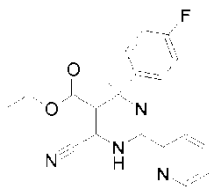
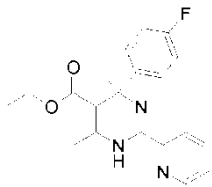
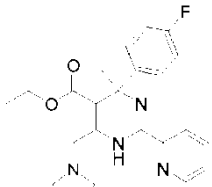
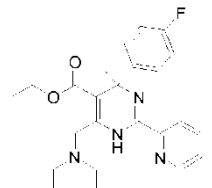
15 La citotoxicidad de los compuestos se ensayó en células HepG2 utilizando CellTiter-Blue, con el mismo período de incubación e intervalo de dosis que en el ensayo de HepG2.2.15. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

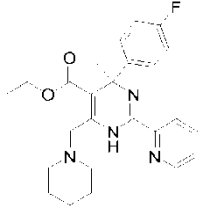
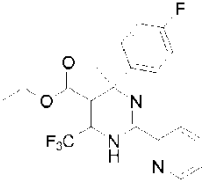
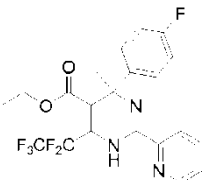
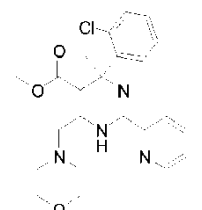
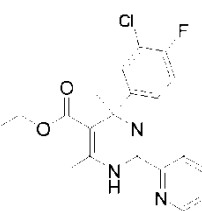
La actividad anti-VHB también se midió utilizando la línea celular HepG2.117, una línea celular productora de VHB inducible, estable, que replica HBV en ausencia de doxiciclina (sistema Tet-off). Para el ensayo antiviral, se indujo la replicación del VHB, seguido de un tratamiento con el compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos por duplicado. Después de 3 días de tratamiento, la actividad antiviral se determinó mediante cuantificación de ADN de VHB intracelular utilizando la PCR en tiempo real y un conjunto de cebadores específicos para el VHB y sonda.

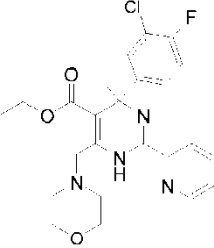
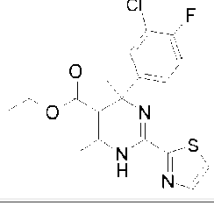
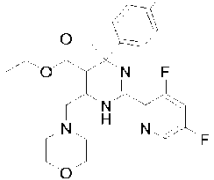
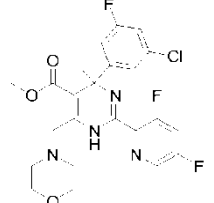
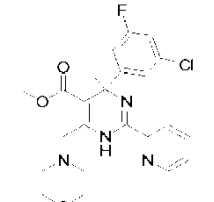
20 La citotoxicidad de los compuestos se ensayó utilizando células HepG2, incubadas durante 4 días en presencia de compuestos. La viabilidad de las células se evaluó mediante un ensayo de resazurina. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

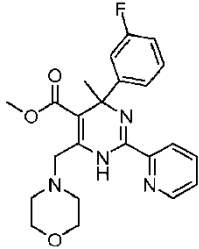
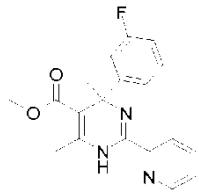
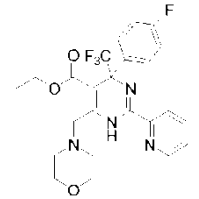
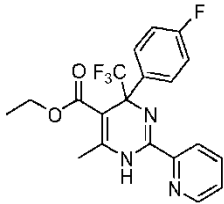
Tabla 1: Actividad anti-VHB de compuestos de fórmula I

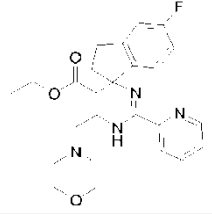
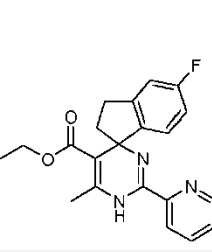
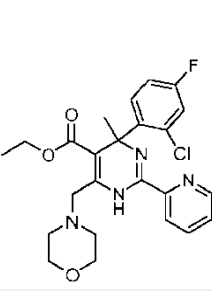
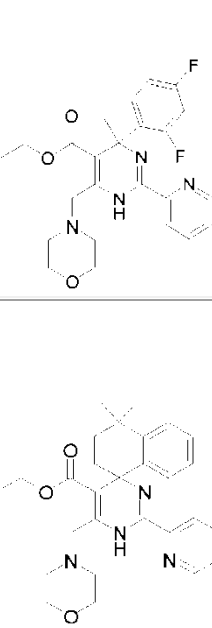
ESTRUCTURA	Compuesto nº	HBV-HepG2 2.15 CE50 (µM)	HepG2 6 días CC50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
	2	0,669	>100	0,25	>50
	4	1,92	51,1	0,66	>25

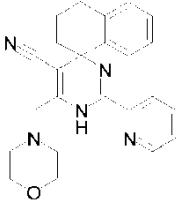
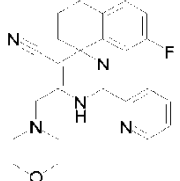
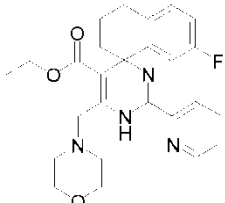
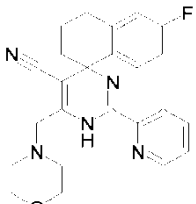
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	4a	>100	92,0		
	4b	0,643	92,4	0,76	>50
	5	>100	>100		
	6	>25	>25		
	7	>100	13,4		
	8	14,8	54,3	3,3	>50
	9	>100	62,4		

ESTRUCTURA	Compuesto nº	HBV-HepG2 2.15 CE50 (µM)	HepG2 6 días CC50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
					
	10	>10	>10	>10	>10
	11	>100	>100		
	13	9,34	>100	3,9	>100
	17	>50	39,9	21,0	>25
	18	3,92	36,5	1,6	>50

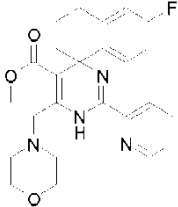
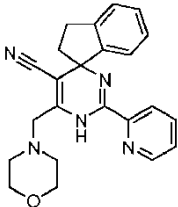
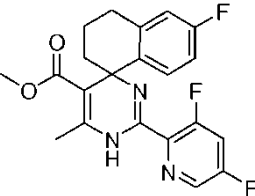
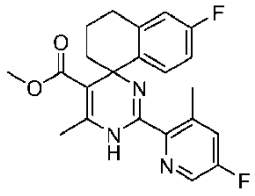
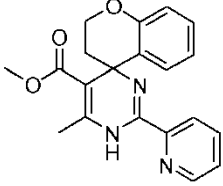
ESTRUCTURA	Compuesto nº	HBV-HepG2 2.15 CE50 (µM)	HepG2 6 días CC50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
					
	21	12,7	17,5		
	24	0,319	37,9	0,16	>25
	27	1,83	>100	0,63	>25
	29	6,32	47,4	3,0	>25

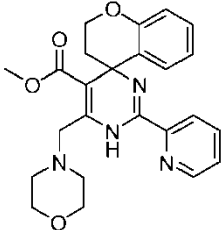
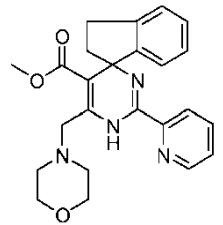
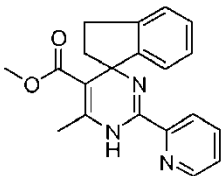
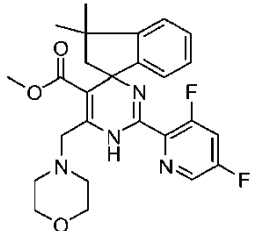
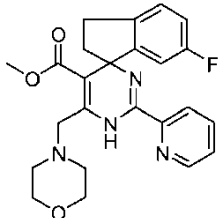
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	30	0,941	>100	0,29	>25
	31	72,4	>100	40,6	>50
	34	16,2	20		
	34a	>100	30,9		
	34b	8,23	41,6		
	35	>100	68,1		
	39	0,405	62,9	0,41	>100

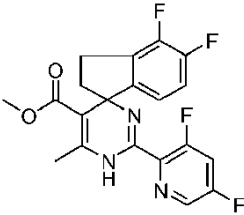
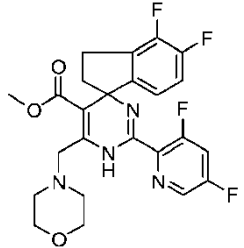
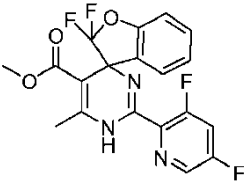
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	40	14,0	77,0		
	41	7,39	>50	4,5	>25
	42	3,07	57,7	1,29	>50
	56	35,2	36,4	52,6	>100

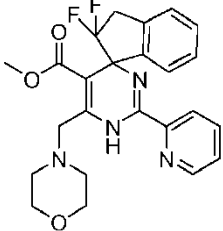
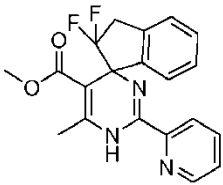
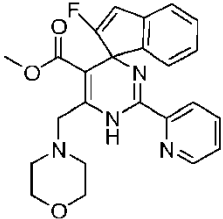
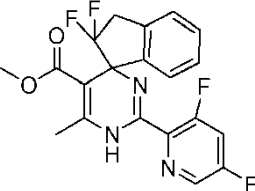
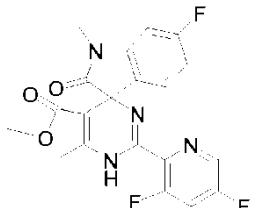
ESTRUCTURA	Compuesto nº	HBV-HepG2 2.15 CE50 (µM)	HepG2 6 días CC50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
	57	>100	87,4	>25	>25
	58	>100	>100	>25	>25
	59	59,5	68,9	46,7	>100
	60	2,83	>100	2,5	>25
	60a	>100	>100	>100	>100
	60b	2,26	>100	1,28	>100
	61	18,0	>100		

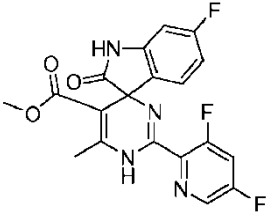
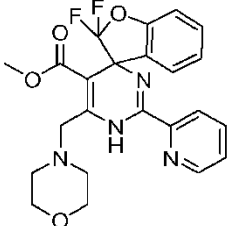
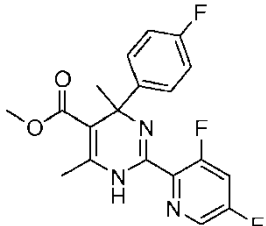
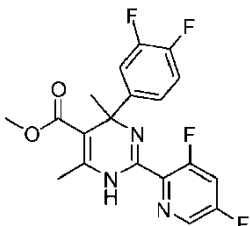
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	66	0,207	89,3	0,17	>25
	66a	<0,391	>100	0,066	>100
	66b	35,1	>100	48,9	>100
	69	2,21	>100	1,65	>100
	72	54,0	71,1	72,0	>100
	74	2,06	78,3	1,33	>100

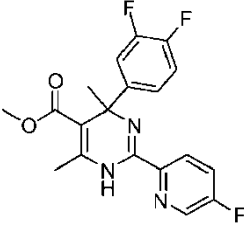
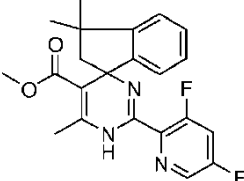
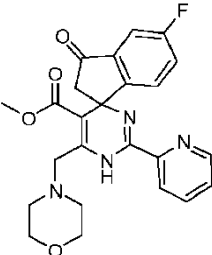
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
					
	76	8,48	>100	3,65	>100
	80		51,1	25,1	>50
	81	19,9	>50		
	85	>100	>100	>50	>50
	86	8,64	>100	5,49	>100

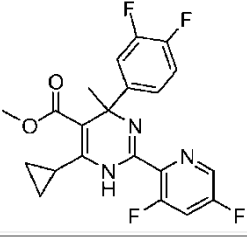
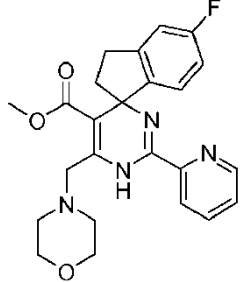
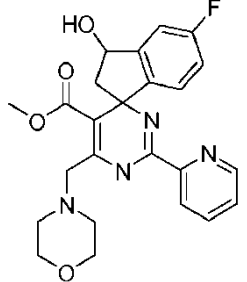
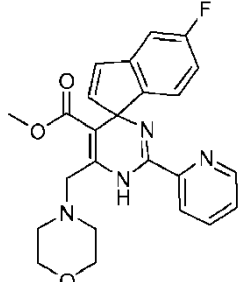
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
					
	89	0,604	>100	0,470	>100
	90	5,82	>50	22,7	>50
	93	53,4	41,5	81,2	>100
	96	0,954	>100	0,94	97,0

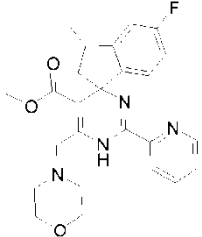
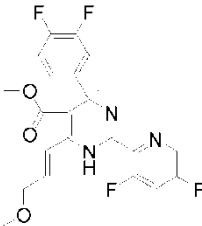
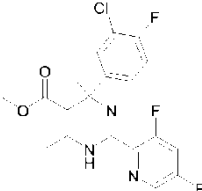
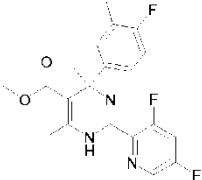
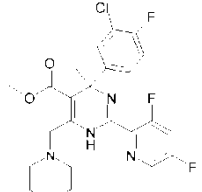
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	96a	0,650	>100	0,30	>100
	96b	30,3	>100	18,7	>100
	100	0,546	>100	0,506	>100
	101	<0,098	>25	0,073	>50
	106	98,4	>100	>25	>25
	106a	>100	>100	>50	>50
	106b	29,4	>100	>25	>25
	110	10,7	>100	6,14	>50

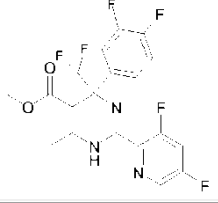
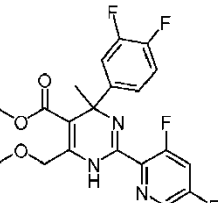
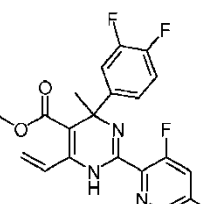
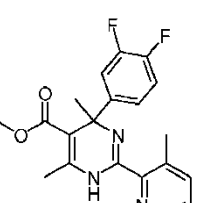
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
					
	111	81,8	>100	>50	>50
	112	0,624	>100	0,410	>50
	115	>100	>100	>25	>25
	118	40,7	>100	>50	>50

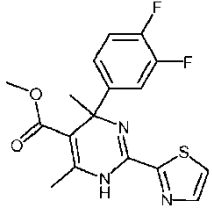
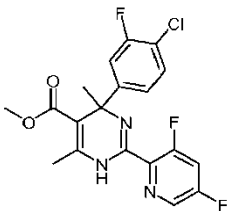
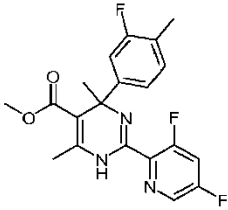
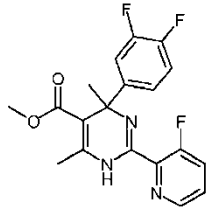
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	123	>100		>25	>25
	124	13,0	48,4	2,41	>25
	128	9,10	63,8	2,47	>50
	132	2,03		0,88	>25
	132a	>100		>25	21,1
	132b	0,784		0,474	>25
	132b .MsOH	0,694		0,803	>25

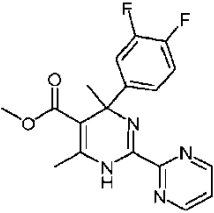
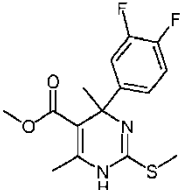
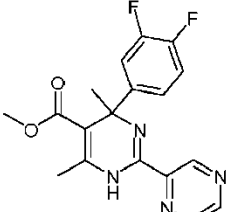
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	132b ácido (-)- canfánico	0,489			
	133	17,3		4,33	>25
	134				
	134a	91,2	53,0	>50	>50
	134b	41,9	35,8	>50	>50
	139 TFA	0,99		0,707	>25
	142	11,5		3,37	>25

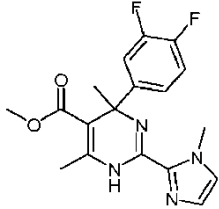
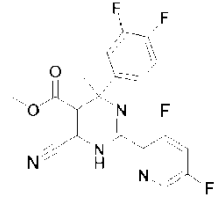
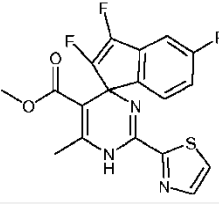
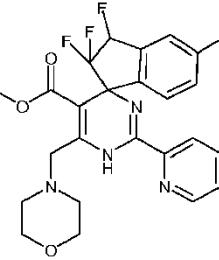
ESTRUCTURA	Compuesto nº	HBV-HepG2 2.15 CE50 (µM)	HepG2 6 días CC50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
					
	143			0,222	>25
	144			4,94	>10
	145	0,360		0,620	>25
	146	1,36		2,62	>25

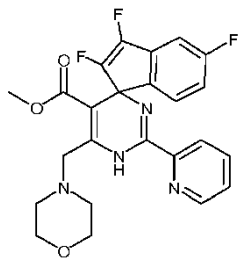
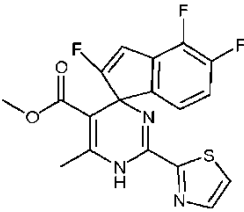
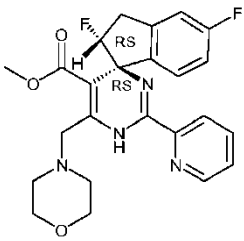
ESTRUCTURA	Compuesto nº	HBV-HepG2 2.15 CE50 (µM)	HepG2 6 días CC50 (µM)	HepG2 117 CE50 (µM)	HepG2 4 días CC50 (µM)
					
	147	2,73		3,17	>25
	148			>25	17,2
	149	23,8		3,26	>25
	150	1,35		0,694	>25

ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	151				
	151a	>100		>25	>25
	151b	4,25		3,68	>25
	152	3,38		2,88	>25
	153	12,9		3,31	>25
	154	27,5		17,6	>25
	155	0,744		14,0	>25

ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	155a	0,983		17,1	>25
	155b	>100		>25	>25
	156	1,11		0,669	>25
	156 .MsOH	1,93		1,09	>25
	157	9,52		3,06	>25
	158			4,56	>25
	158a			2,44	>25

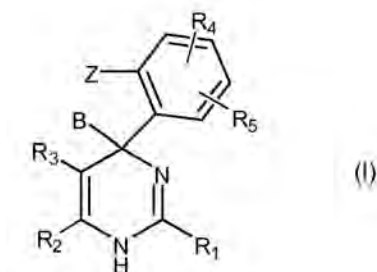
ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	158b	>100		>25	>25
	159				
	159a	37,5		25,0	>25
	159b	>100		>25	>25
	160	0,717		23,7	>25
	160a	>50		>25	>25
	160b	0,451		10,5	>25
	161			>25	
	162	>25		>25	>25

ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
					
	163				
	163a	69,5		>25	>25
	163b	>100		>25	>25
	166	0,24		14,2	>25
	166a	>50		>25	>25
	166b	0,197		15,5	>25
	168				

ESTRUCTURA	Compuesto n°	HBV-HepG2 2.15 CE50 (μM)	HepG2 6 días CC50 (μM)	HepG2 117 CE50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
	168A	9,64		3,51	>25
	168B	5,73		1,49	>25
	169			0,137	>25
	174			13,4	>25
	174a			8,97	>25
	174b			>25	>25
	175	<0,195		0,146	>25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I

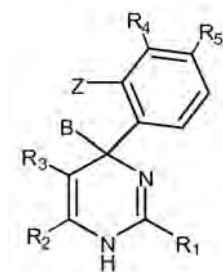


incluyendo cualesquiera posibles estereoisómeros o formas tautoméricas del mismo, en donde:

- 5 B se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
 Z se selecciona de H o halógeno;
 o B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 4-7 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, oxo, OH y halógeno;
- 10 R₁ se selecciona entre el grupo que comprende heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno y alquilo C₁-C₃;
 R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;
 R₃ se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₃-carbonilo y C≡N;
- 15 R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente, del grupo que comprende H, metilo y halógeno;
 R₆ es alcano C₁-C₃-diilo, alqueno C₂-C₃-diilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más flúoro;
 R₇ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C₃-7, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;
 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B se selecciona del grupo que comprende alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
 Z se selecciona de H o halógeno;
- o B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en donde el anillo de 4-7 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, oxo y halógeno; y
- 25 R₁ se selecciona entre el grupo que comprende heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, oxo y halógeno.
- 30 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes CH₃.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₁ se selecciona de piridinilo, opcionalmente sustituida con uno o dos flúoro, o tiazolilo.
- 35 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₃ es alcoxi C₁- o C₂-carbonilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₆ es CH₂ y R₇ se selecciona de morfolinilo o piperidinilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y que tiene la siguiente estructura de fórmula (Ia)



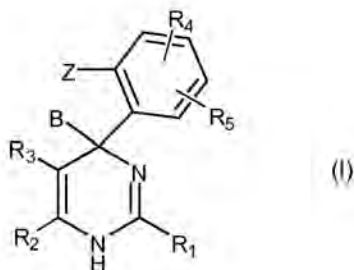
5 , en donde B, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo H y fluoro.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para uso como un medicamento.

12. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



(I)

incluyendo cualesquiera posibles estereoisómeros o formas tautoméricas del mismo, en donde:

15 B se selecciona entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

Z se selecciona de H o halógeno;

20 o B y Z, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, en el que el anillo de 4-7 miembros opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, oxo, OH y halógeno;

R₁ se selecciona entre el grupo que comprende S-metilo, heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno y alquilo C₁-C₃;

R₂ se selecciona del grupo que comprende -R₆-R₇, C≡N, ciclopropilo y CF₃;

R₃ se selecciona entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₃-carbonilo y C≡N;

25 R₄ y R₅ se seleccionan, independientemente, del grupo que comprende H, metilo y halógeno;

R₆ es alcano C₁-C₃-diilo o alqueno C₂-C₃-diilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más fluoro;

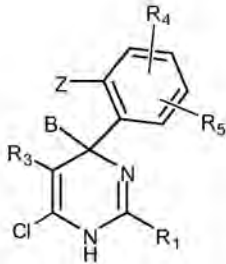
R₇ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, un heterocicloalquilo C₃₋₇, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

30 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para uso en la prevención o el tratamiento de una infección por el VHB en un mamífero.

13. Un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula I según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y (b) otro inhibidor del VHB, en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por el VHB.

14. Un compuesto de acuerdo con la fórmula V



5 en donde B, Z, R₁, R₃, R₄ y R₅ se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

15. Uso de un compuesto de fórmula V de acuerdo con la reivindicación 14, en la síntesis de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.