

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 839**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2012 PCT/EP2012/004968**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13091773**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012 E 12798612 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2794608**

54 Título: **Tetraaza-ciclopenta[a]indenilo y su uso como moduladores alostéricos positivos**

30 Prioridad:

22.12.2011 EP 11195214
22.12.2011 US 201161578931 P
11.06.2012 EP 12171415
11.06.2012 US 201261657978 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2017

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

SWINNEN, DOMINIQUE;
MONTAGNE, CYRIL;
POMEL, VINCENT;
QUATTROPANI, ANNA;
MOLETTE, JEROME y
GERBER, PATRICK

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 606 839 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

Tetraaza-ciclopenta[a]indenilo y su uso como moduladores alostéricos positivos

5 La invención se refiere a una clase de compuestos de tetraaza-ciclopenta[a]indenilo, sus sales, composiciones farmacéuticas que los comprenden y a dichos compuestos para su uso en la terapia del cuerpo humano. En particular, la invención se refiere a una clase de compuestos de tetraaza-ciclopenta[a]indenilo, que son moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1, y por tanto son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a los ancianos, proporcionando como resultado empeoramiento progresivo de la memoria, pérdida del lenguaje y habilidades visuoespaciales, y déficits de comportamiento. Las características de la enfermedad incluyen degeneración de neuronas colinérgicas en la corteza cerebral, hipocampo, prosencéfalo basal y otras regiones del cerebro, ovillos neurofibrilares, y acumulación del péptido β amiloide ($A\beta$ es un aminoácido 39-43 producido en el cerebro procesando la proteína precursora beta-amiloidea (APP) mediante la enzima de escisión de la proteína beta-amiloidea ("beta secretasa" o "BACE") y gamma-secretasa. El procesamiento conduce a la acumulación de $A\beta$ en el cerebro.

15 La ruta colinérgica está implicada en una variedad de funciones del sistema nervioso central (SNC) como procesamiento de información, atención, aprendizaje y memoria, nocicepción, regulación de ciclos de sueño-vigilia, control motor. Se usan agentes que regulan la transmisión colinérgica para tratar diversos trastornos del SNC incluyendo dolor crónico y neuropático, trastornos del sueño, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y otros trastornos de la movilidad y trastornos de la memoria (Jeffrey Conn *et al.* Trends in Pharmacological Sciences Vol. 30, n.º 30, p. 148, 2009, Gregory Digby *et al.* Mol Biosystems 2010, 6, 1345-1354).

20 La activación de receptores muscarínicos es una manera de neutralizar la hipofunción colinérgica. Los receptores muscarínicos son predominantes en todo el cuerpo. Se han identificado cinco receptores muscarínicos (M1-M5) distintos en mamíferos. En el sistema nervioso central, los receptores muscarínicos están implicados en funciones cognitivas, de comportamiento, sensoriales, motoras y autonómicas como funciones cardiovasculares, funciones renales y gastrointestinales. Se ha encontrado que el receptor muscarínico M1, que es predominante en la corteza cerebral, hipocampo y estriado tiene un papel fundamental en el procesamiento cognitivo y en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (Eglen *et al.*, TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001, 22:8, 409-414).

25 Los agonistas de M1 tienen el potencial de tratar el mecanismo de la enfermedad subyacente de la enfermedad de Alzheimer. La hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer está unida tanto a la proteína β -amiloide como la proteína tau hiperfosforilada. La formación de la β -amiloide puede alterar el acoplamiento del receptor muscarínico con las proteínas G. Se ha mostrado que la estimulación del receptor muscarínico M1 aumenta la formación del fragmento de aAPP neuroprotector, evitando de ese modo la formación del péptido $A\beta$. Por tanto, los agonistas de M1 pueden alterar el procesamiento de APP y potenciar la secreción de aAPP (Fisher, Jpn J Pharmacol, 2000, 84:101-112).

30 Los ligandos muscarínicos no selectivos que se han desarrollado y estudiado para la enfermedad de Alzheimer han producido efectos secundarios, tales como sudoración, náusea y diarrea (Spalding *et al.*, Mol Pharmacol, 2002, 61:6,1297-1302).

35 Se sabe que los receptores muscarínicos contienen uno o más sitios alostéricos, que pueden alterar la afinidad con la que los ligandos muscarínicos se unen a los sitios ortostéricos o de unión primaria (S. Lazareno *et al.*, Mol Pharmacol, 2002, 62:6,1491-1505; S. Lazareno *et al.*, Mol Pharmacol, 2000, 58, 194-207).

40 La modulación alostérica positiva tiene varias ventajas en el tratamiento de los trastornos del SNC. En particular, imita la neurotransmisión en condiciones fisiológicas, con mayor selectividad del subtipo. Además, el efecto máximo logrado por un modulador alostérico no se supera aumentando la dosis (Jan Jakubik, Pharmaceuticals, 2010, 3, 2838).

Además, el potencial antipsicótico de la modulación alostérica de M1 proporciona una manera prometedora de tratar esquizofrenia, demencia, y trastornos relacionados como alucinación, delirios, paranoia y otros comportamientos desorganizados (Thomas Bridge *et al.* Drugnews&perspectives 2010, 23, 229).

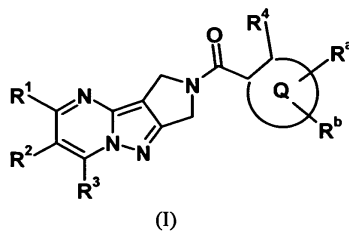
45 El documento WO 02/076987 A1 da a conocer pirazolo-pirimidinas sustituidas con afinidad por los receptores GABAA que son útiles para el tratamiento de trastornos del SNC.

ES 2 606 839 T3

Por tanto los compuestos de la presente invención, que son moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1, son útiles en el tratamiento de trastornos del SNC incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1 como trastornos de la movilidad y trastornos de la memoria, dolor crónico y neuropático, trastornos del sueño, epilepsia.

- 5 La presente invención proporciona también un método de síntesis de los compuestos de fórmula (I) así como formulaciones farmacéuticas que los contienen.

Más particularmente los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula (I)



en la que

- 10 R^1, R^2, R^3 se seleccionan independientemente unos de otros de H, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxilo C_1-C_6 lineal o ramificado, Hal o hidroxilo;
- R^a, R^b se seleccionan independientemente unos de otros de H, Hal, hidroxilo o A;
- Q indica un grupo aromático de 6 miembros o un grupo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.
- 15 R^4 indica G, OG, $OCHF_2$, OCF_2CHF_2 , SG, NR^5G , $-COOG$ u $OCOG$;
- R^5 indica H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.
- G indica $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-A$, Het, Cyc, Ar, $-CH_2-Het$, $-CH_2-Cyc$, $-CH_2-Ar$, Hal, hidroxilo;
- Hal indica F, Cl, Br o I, preferiblemente F, Cl o Br;
- 20 A es una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en la que los grupos $-CH_2$ no adyacentes de 1 a 3 pueden reemplazarse independientemente unos de otros por un grupo seleccionado de O, NR^5 , S, SO, SO_2 , CO, y en la que de 1 a 5 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse independientemente unos de otros por Het, Cyc, Ar o Hal;
- 25 Het indica un anillo saturado, insaturado o aromático, que es monocíclico o bicíclico o bicíclico condensado y que tiene de 3 a 8 miembros y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, NR^5 , O, S, CO, SO o SO_2 , que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de A, Hal, OH y Het^1 ;
- Het^1 indica un anillo carbocíclico de 4, 5 ó 6 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono se reemplazan por átomos de oxígeno.
- 30 Ar indica un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros o un anillo aromático bicíclico condensado o no condensado, y sustituido opcionalmente por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de A o Hal;
- Cyc indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono y sustituido opcionalmente por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de A o Hal;

así como sales, isómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 En una realización específica, R^1 y R^3 indican un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

En otra realización específica R^2 es un halógeno, preferiblemente cloro.

En otra realización específica, R⁴ indica G u OG,

En otra realización específica G indica -CH₂-A,

En otra realización específica, A es una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en la que 1 grupo -CH₂- puede reemplazarse por NR⁵.

5 En otra realización, Ar indica un anillo aromático carboxílico de 6 miembros sustituido opcionalmente por A o Hal.

En una realización específica, los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula (I) en la que

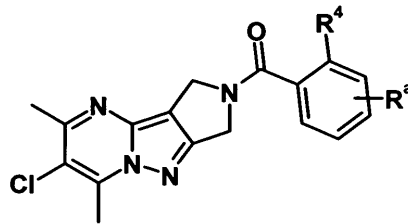
Q es un anillo de fenilo;

R^a, R^b se seleccionan independientemente de H, Hal, hidroxilo o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y en la que pueden reemplazarse de 1 a 3 átomos de hidrógeno por Hal;

10 R⁴ es G u OG;

En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en las que Q porta R⁴ y el resto de la molécula en dos átomos adyacentes.

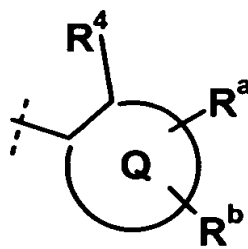
En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I')



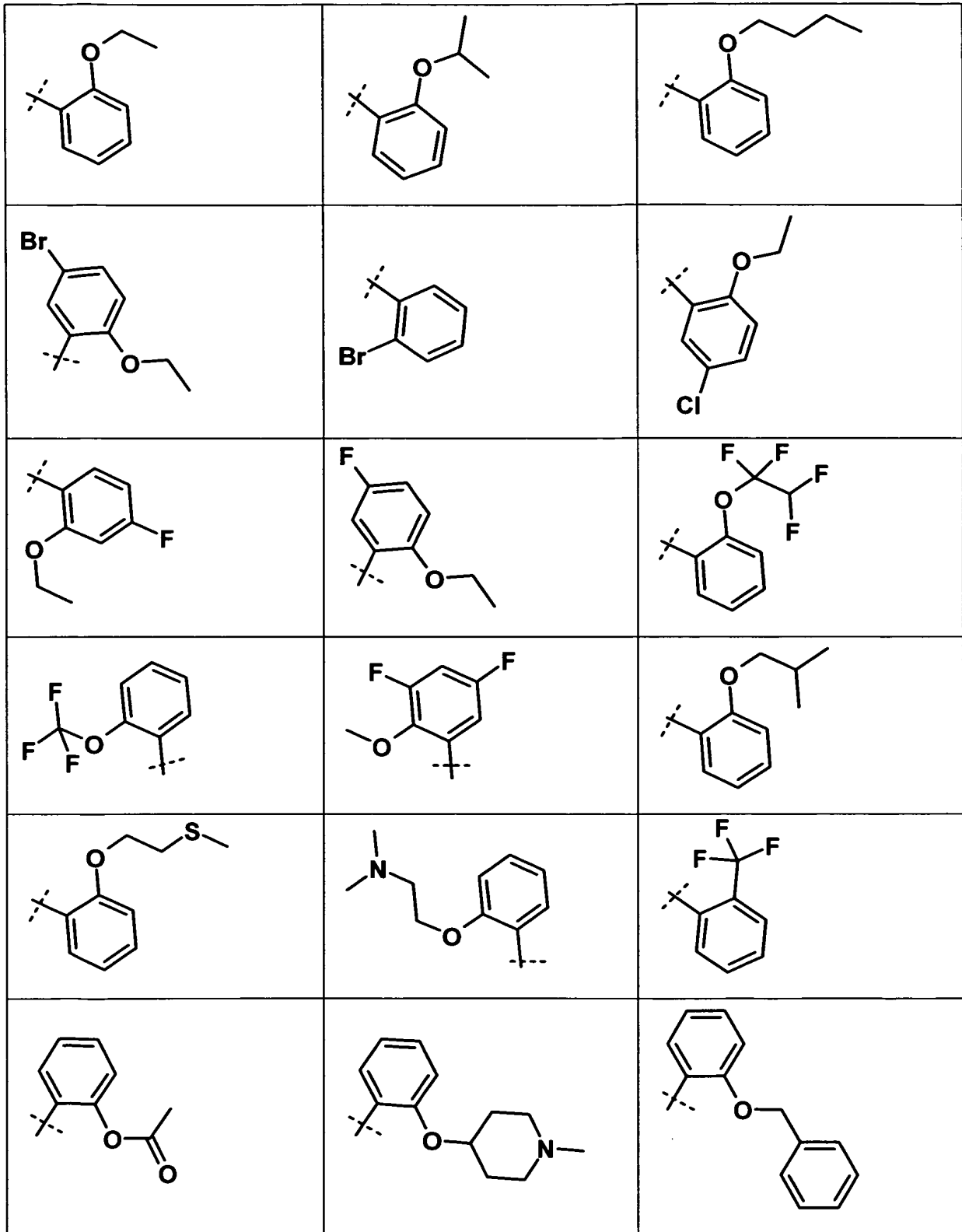
(I')

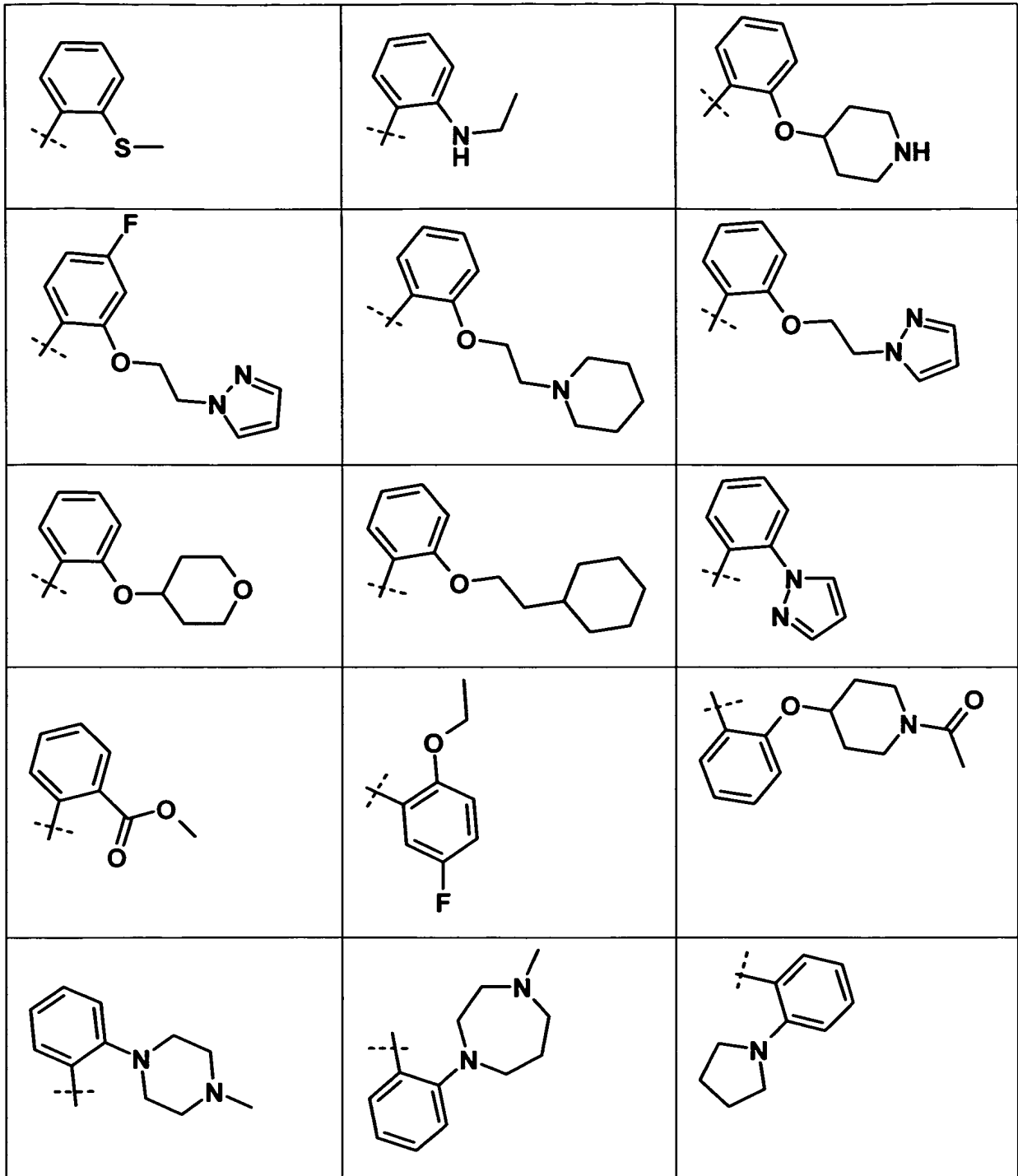
15 en la que R⁴ y R^a son tal como se definieron anteriormente.

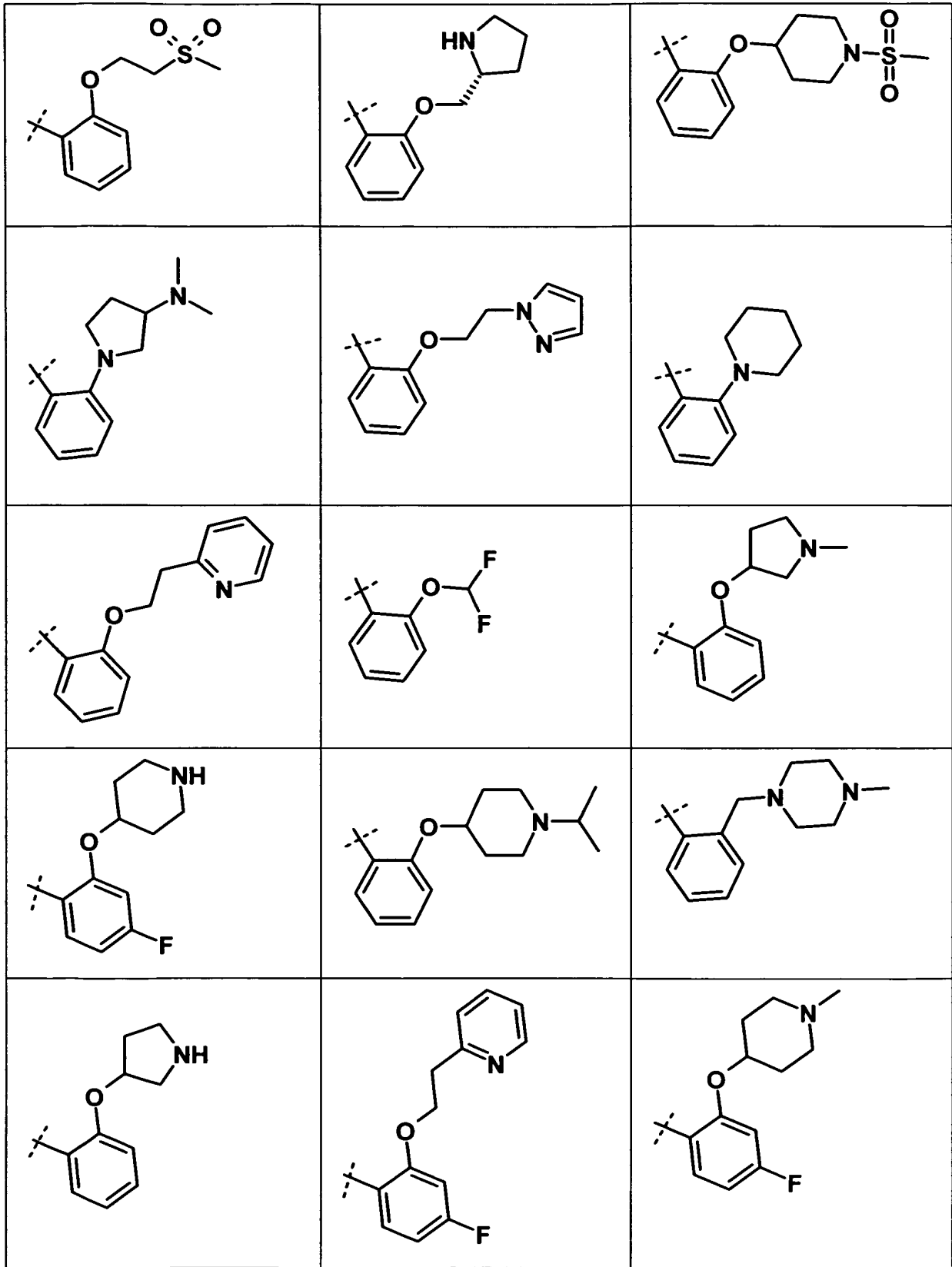
En otra realización específica, el grupo

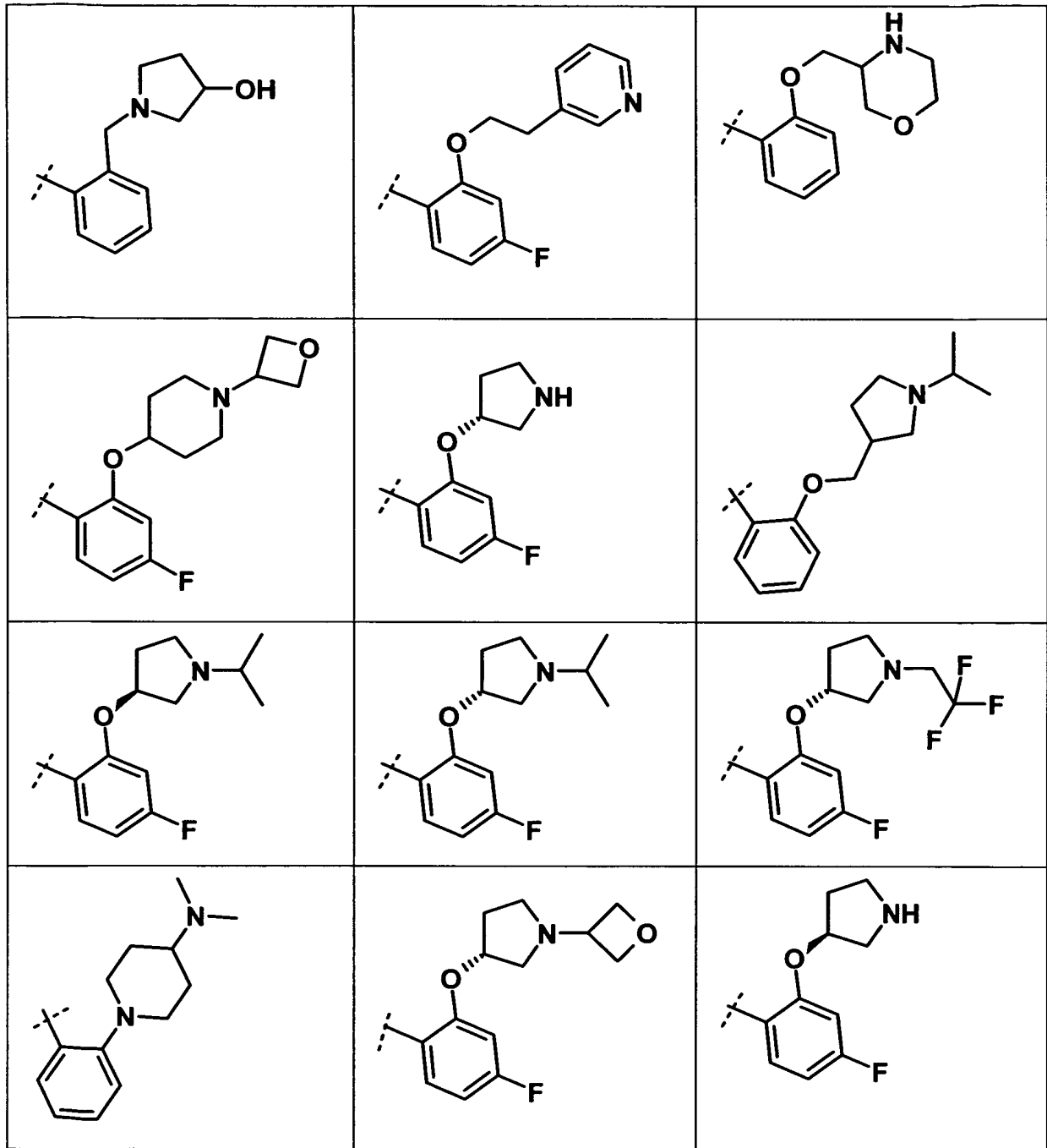


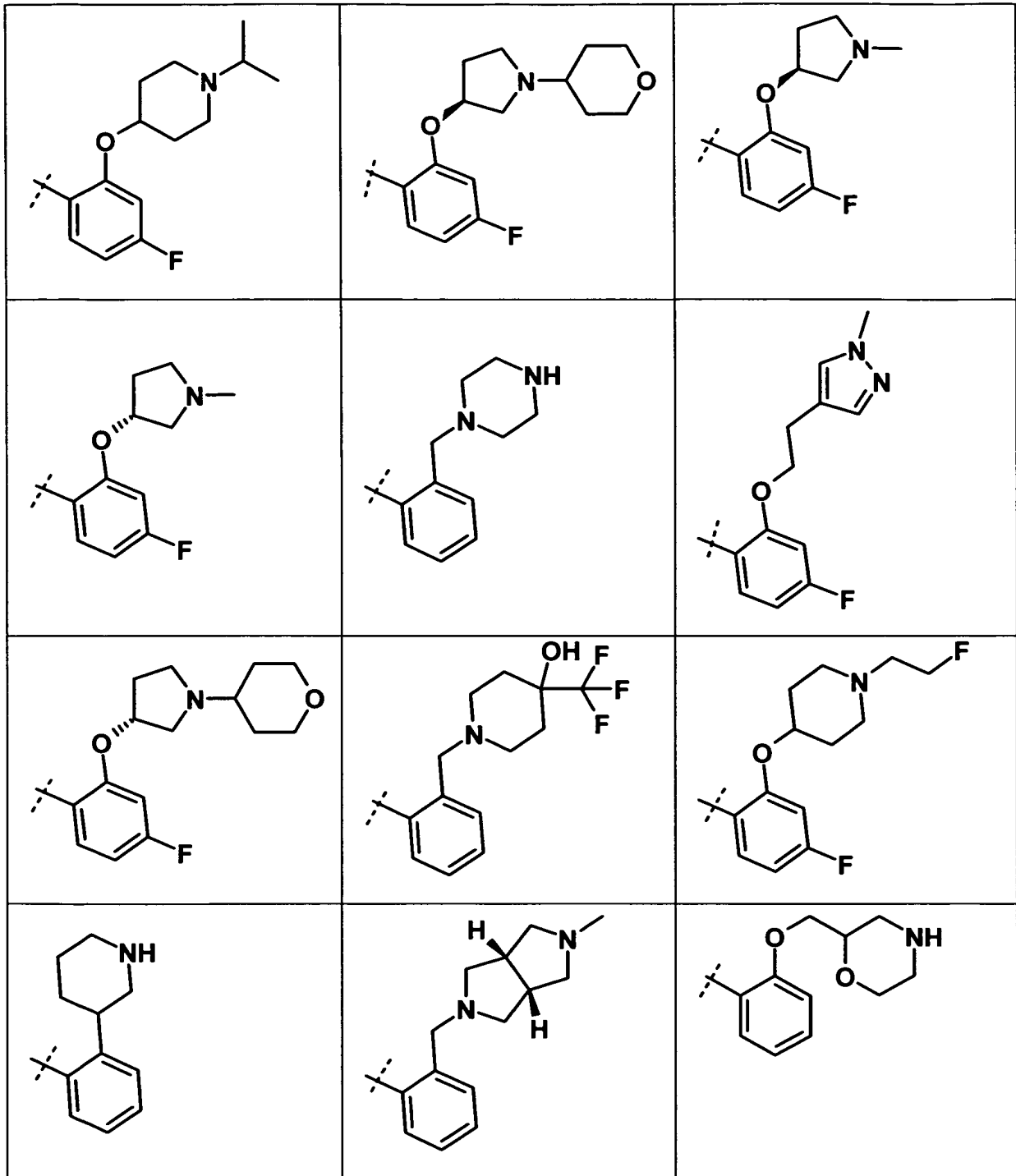
se selecciona de uno de los siguientes grupos

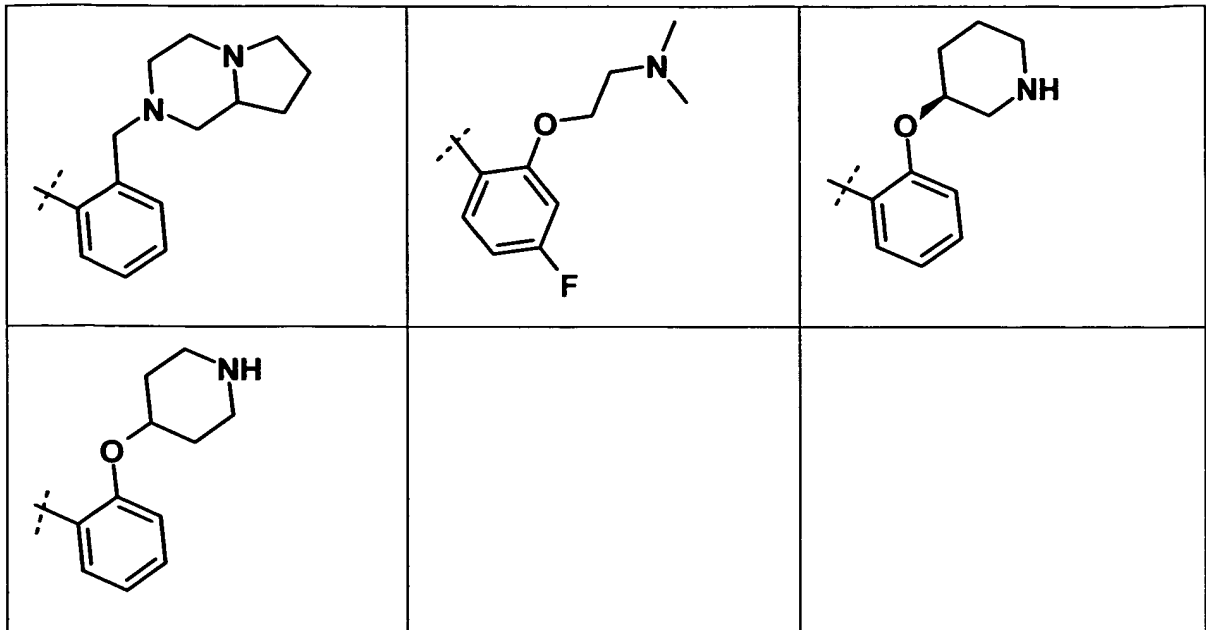




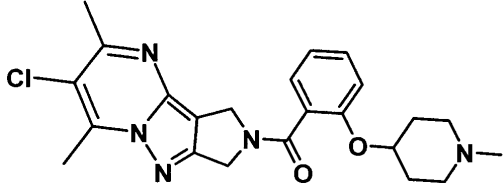
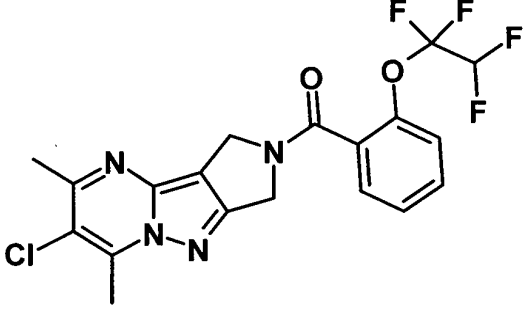
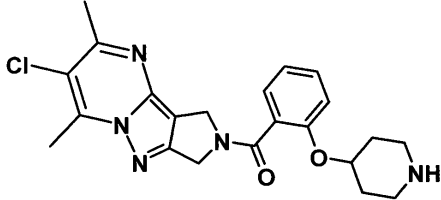


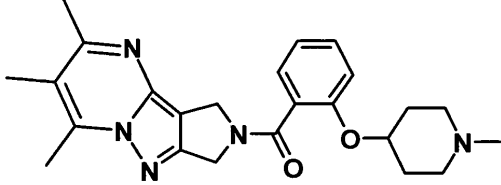
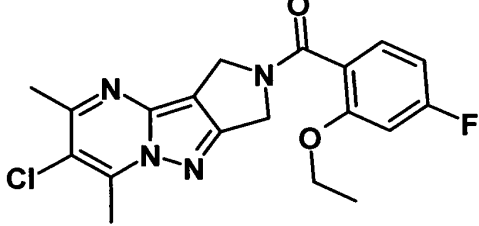
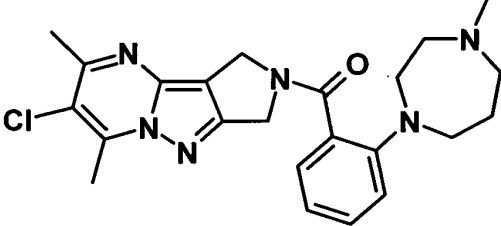
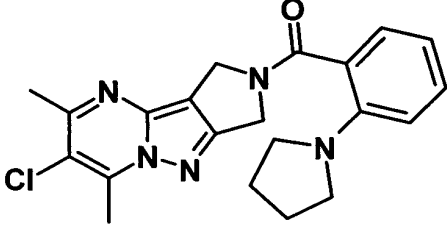
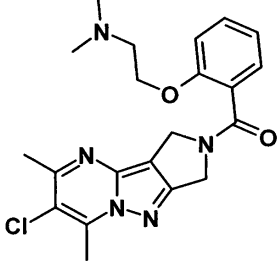
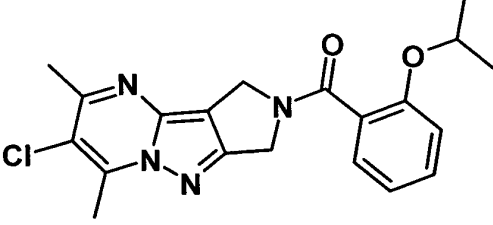


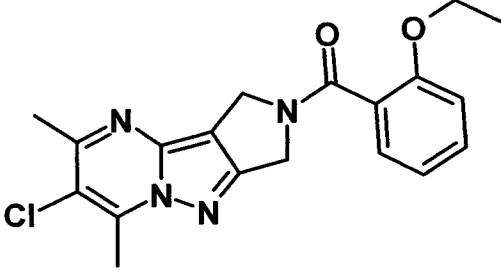
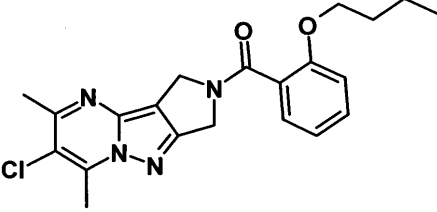
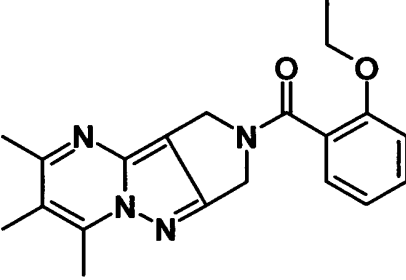
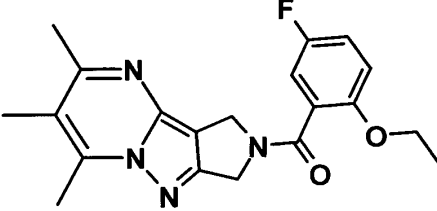
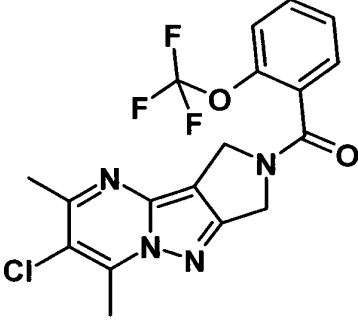
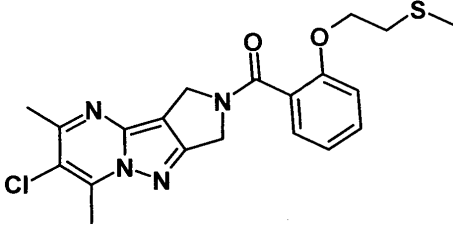


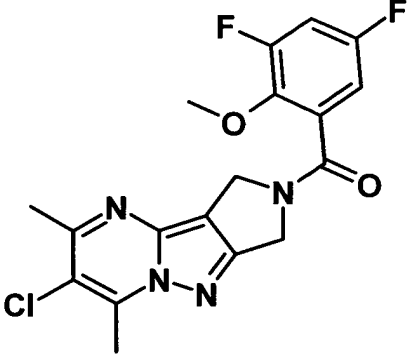
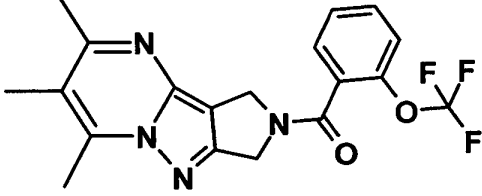
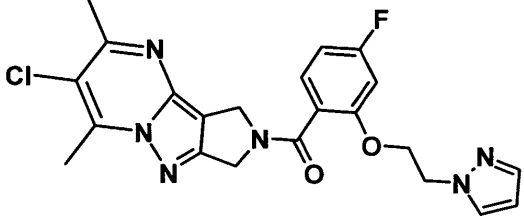
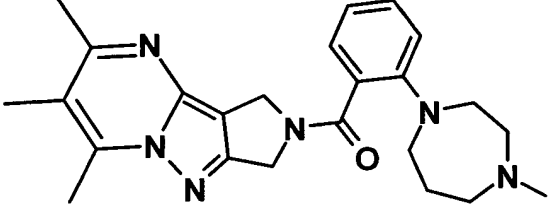
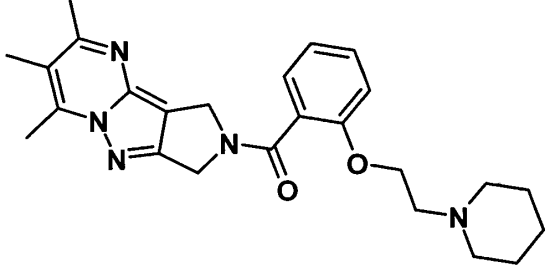
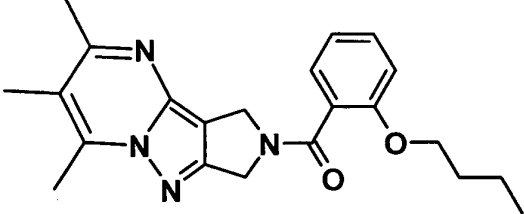


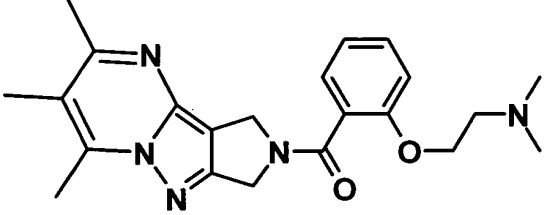
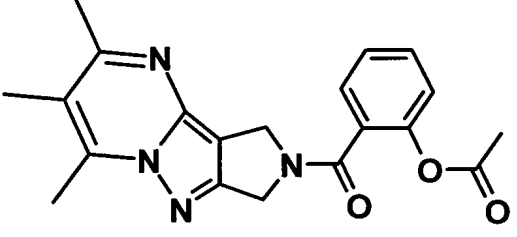
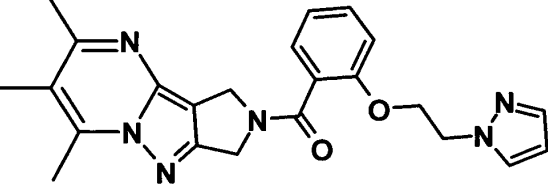
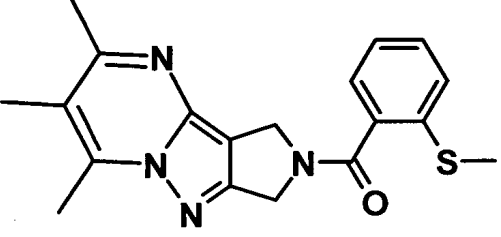
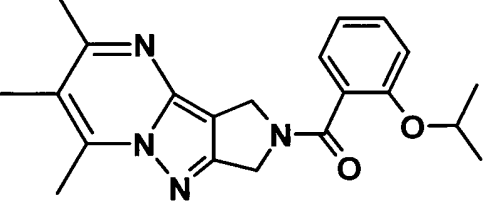
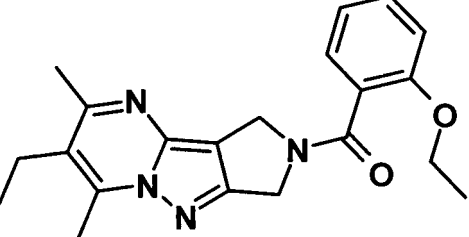
Ejemplos de compuestos proporcionados por la presente invención son los siguientes:

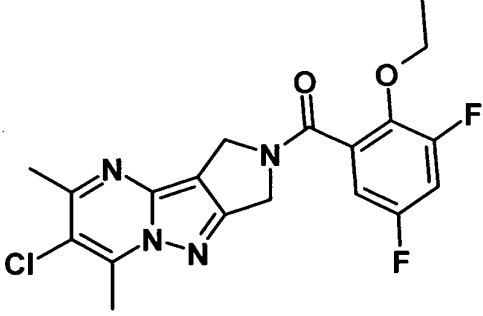
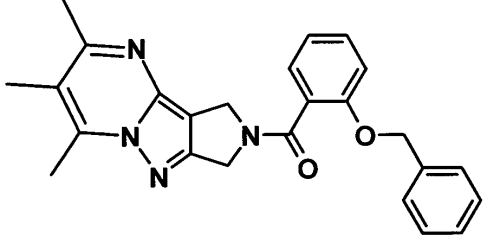
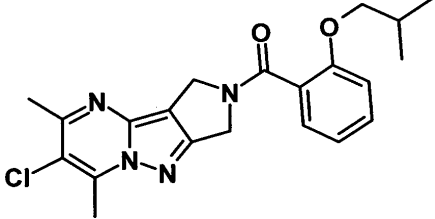
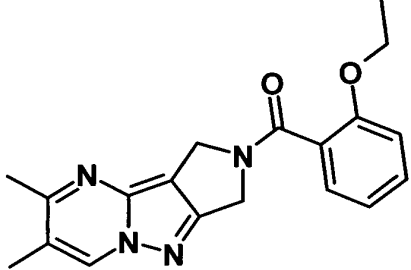
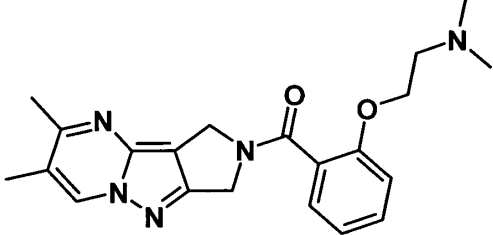
Ej.	Estructuras
1	
2	
3	

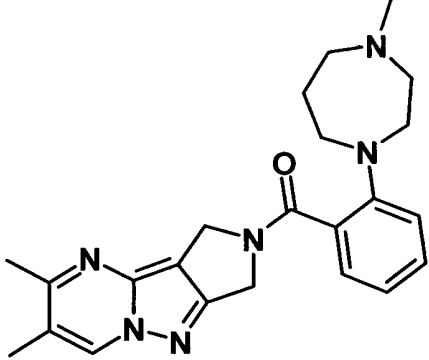
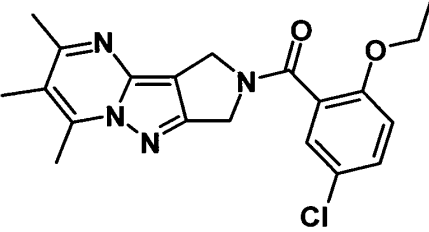
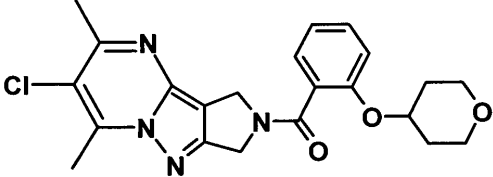
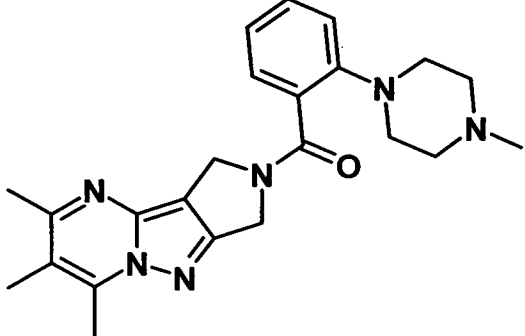
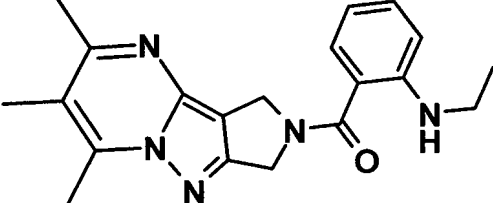
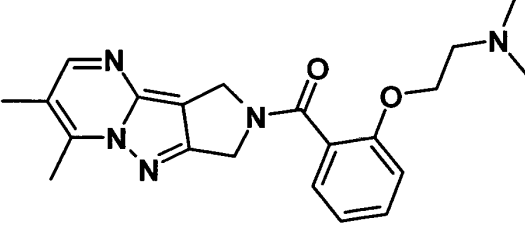
Ej.	Estructuras
4	
5	
6	
7	
8	
9	

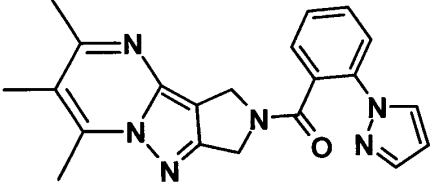
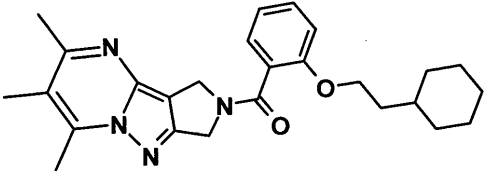
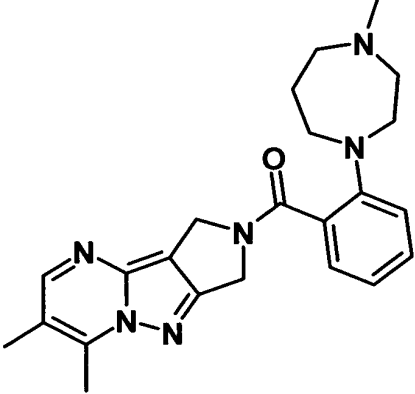
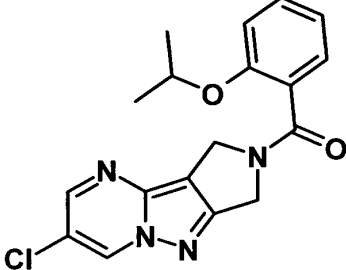
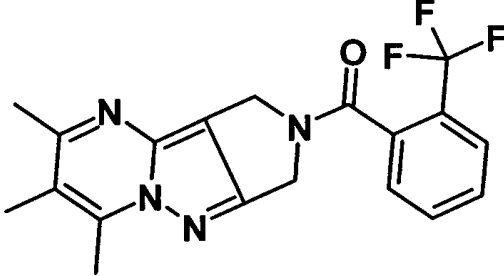
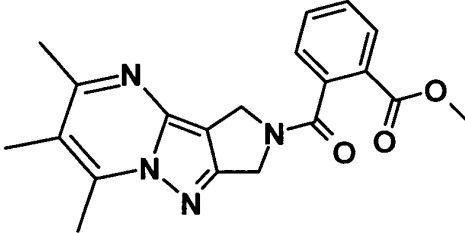
Ej.	Estructuras
10	
11	
12	
13	
14	
15	

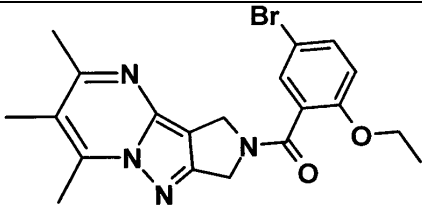
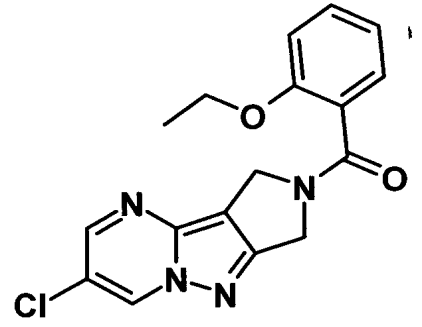
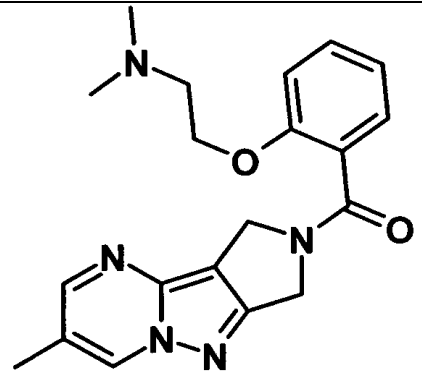
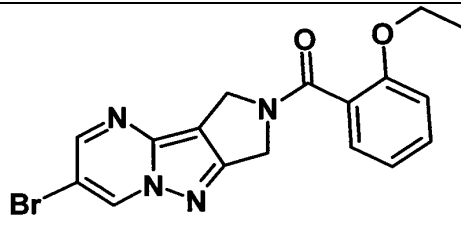
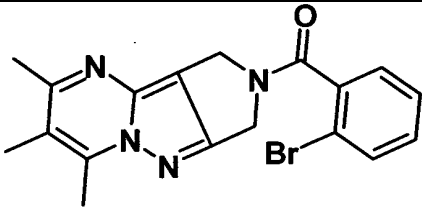
Ej.	Estructuras
16	
17	
18	
19	
20	
21	

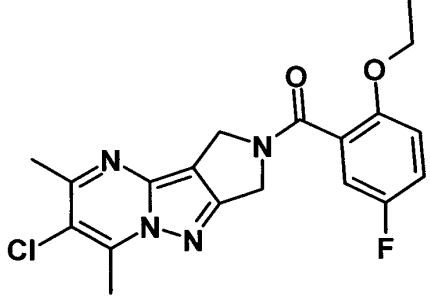
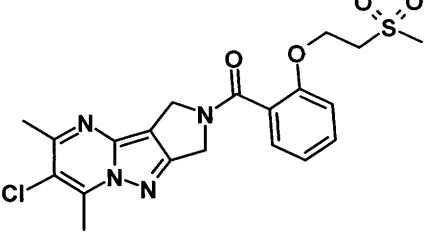
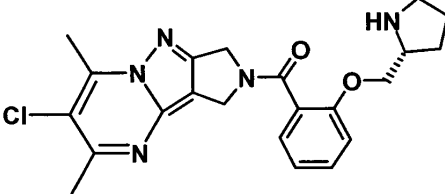
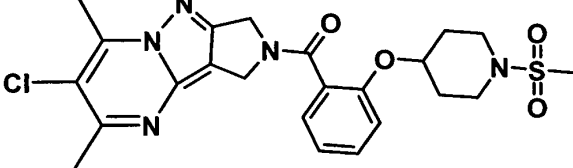
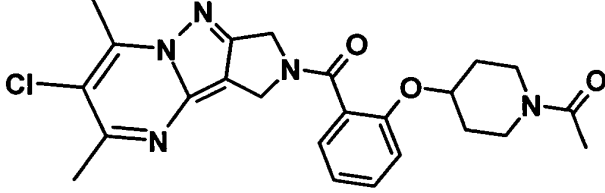
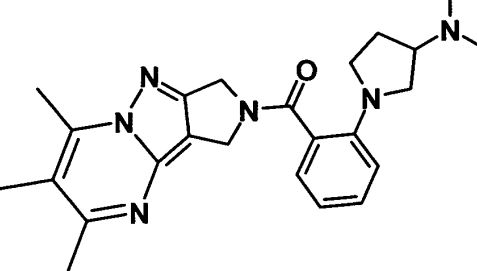
Ej.	Estructuras
22	
23	
24	
25	
26	
27	

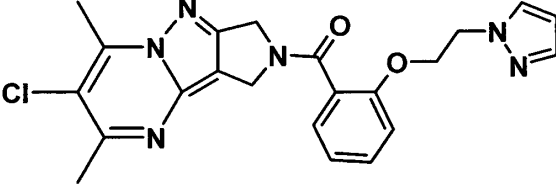
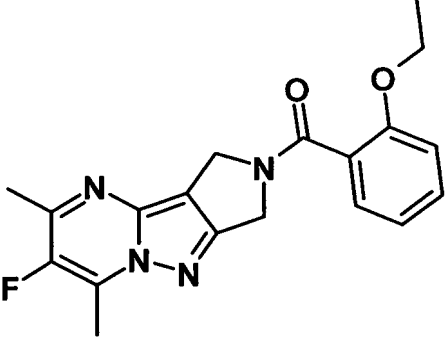
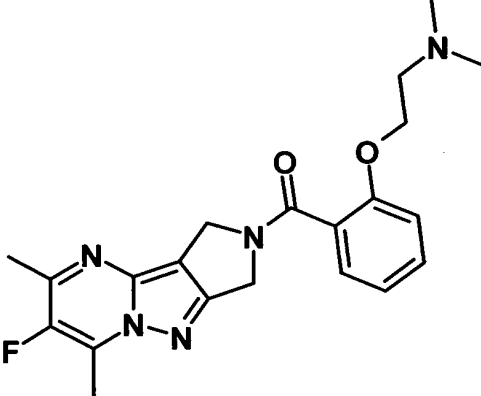
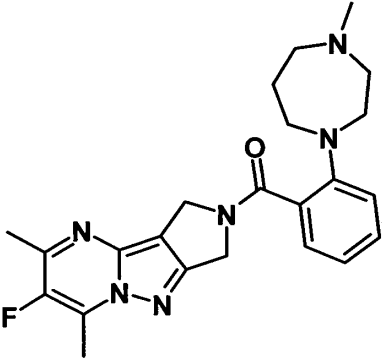
Ej.	Estructuras
28	 <chem>CC1=C(Cl)C=C(C)N1C2=CN(CCN2)CN(C(=O)c3cc(F)c(OC)cc3F)C</chem>
29	 <chem>CC1=C(C)C=C(C)N1C2=CN(CCN2)CN(C(=O)c3cc(OCC4=CC=CC=C4)cc3)C</chem>
30	 <chem>CC1=C(Cl)C=C(C)N1C2=CN(CCN2)CN(C(=O)c3cc(OCC(C)C)cc3)C</chem>
31	 <chem>CC1=C(C)C=C(C)N1C2=CN(CCN2)CN(C(=O)c3cc(OCC)cc3)C</chem>
32	 <chem>CC1=C(C)C=C(C)N1C2=CN(CCN2)CN(C(=O)c3cc(OCCN(C)C)cc3)C</chem>

Ej.	Estructuras
33	
34	
35	
36	
37	
38	

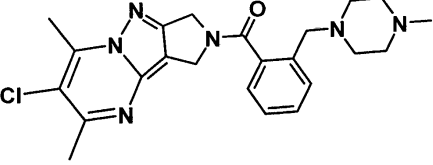
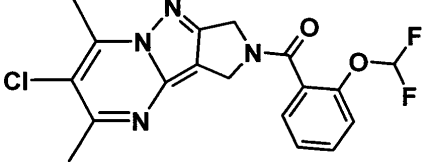
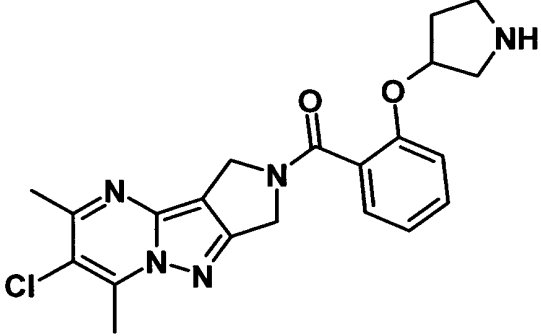
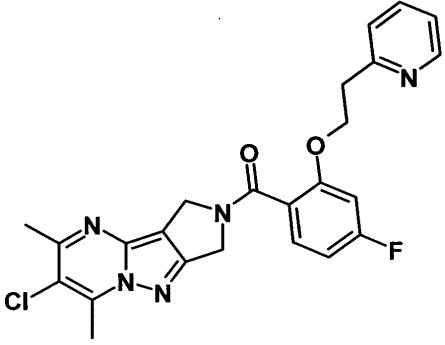
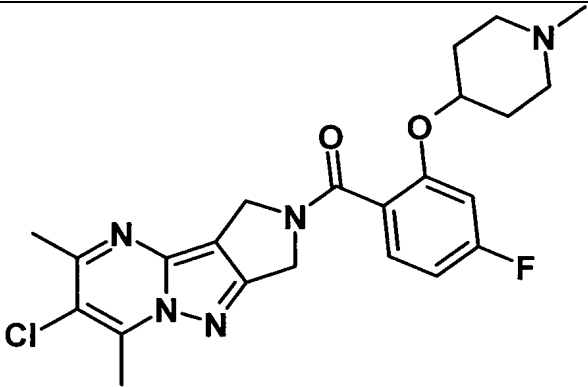
Ej.	Estructuras
39	
40	
41	
42	
43	
44	

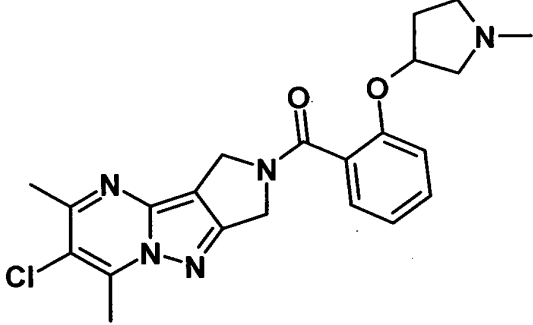
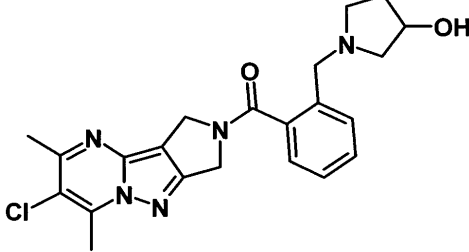
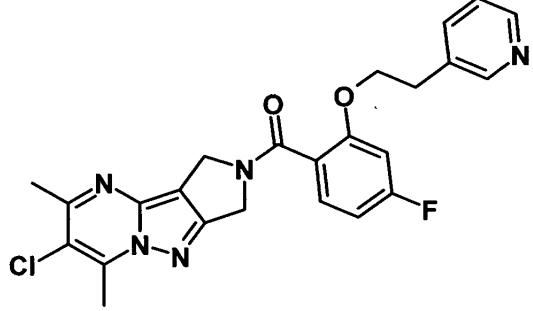
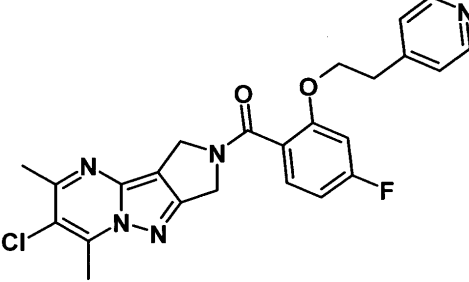
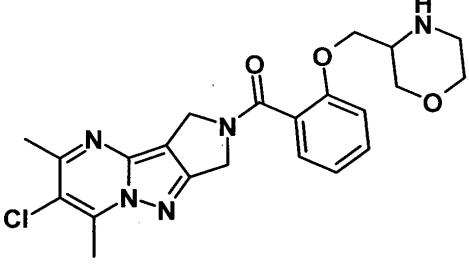
Ej.	Estructuras
45	
46	
47	
48	
49	

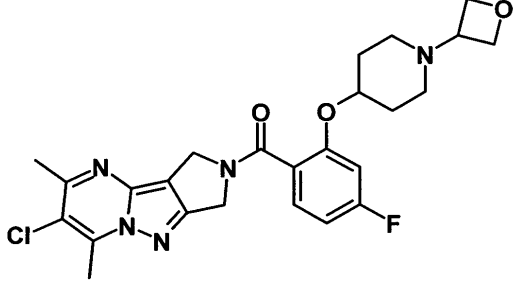
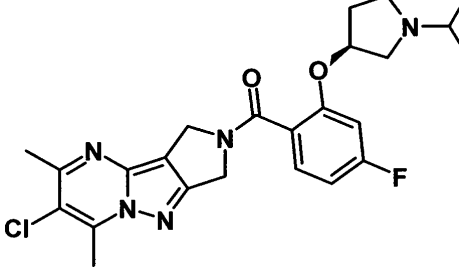
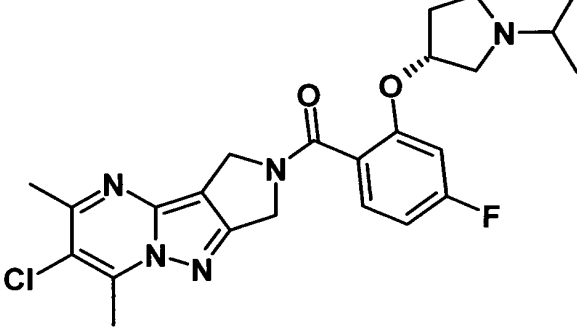
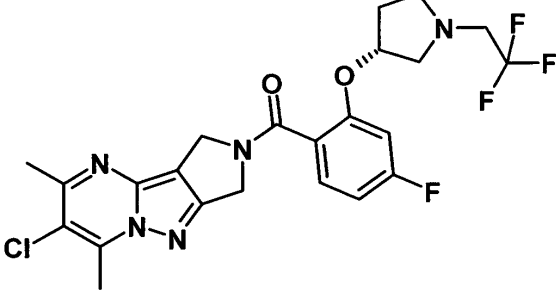
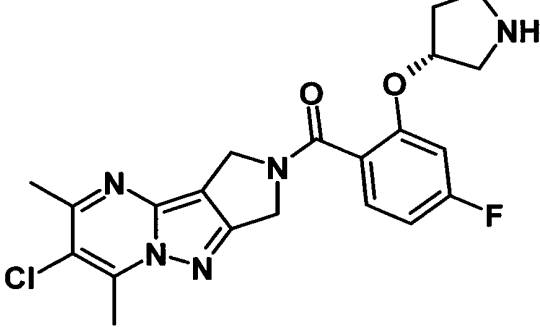
Ej.	Estructuras
50	
51	
52	
53	
54	
55	

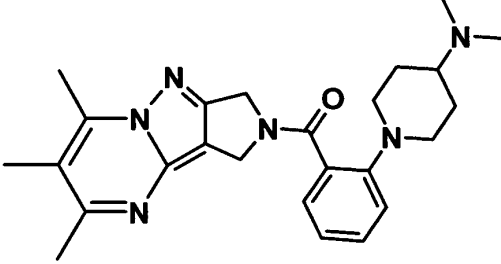
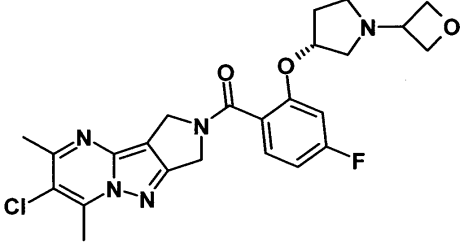
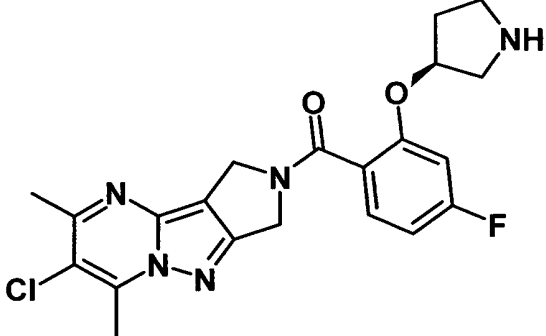
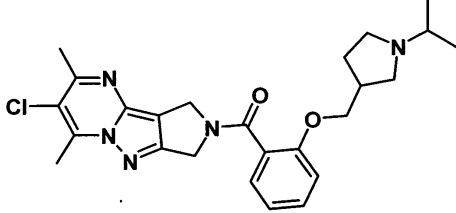
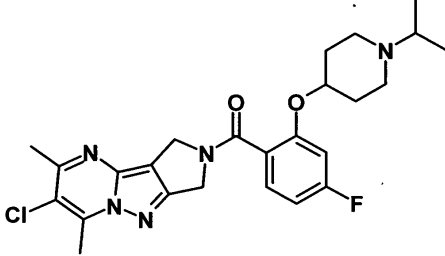
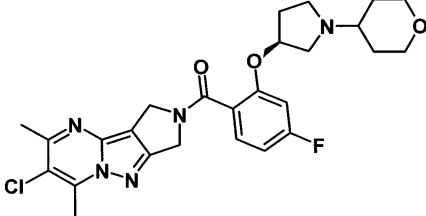
Ej.	Estructuras
56	
57	
58	
59	

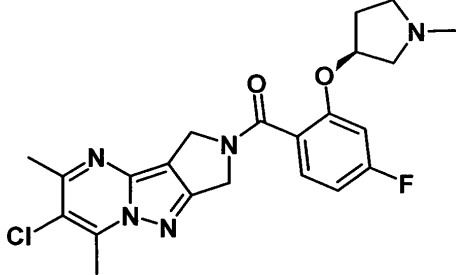
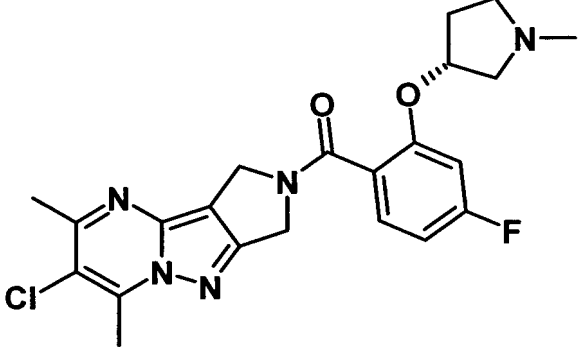
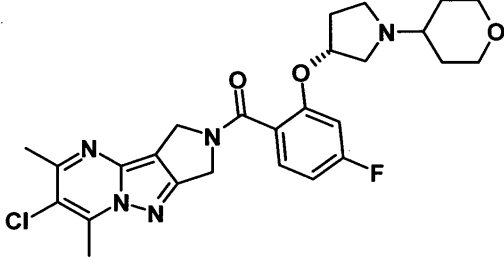
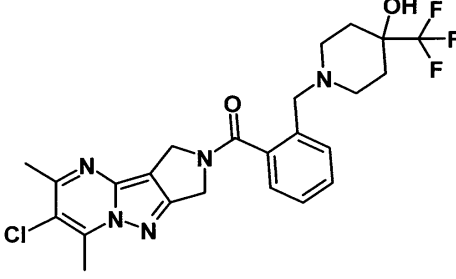
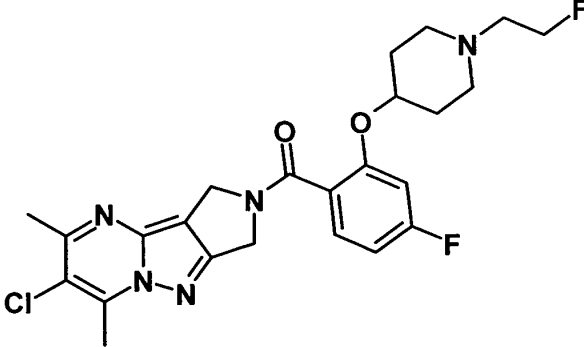
Ej.	Estructuras
60	
61	
62	
63	
64	
65	

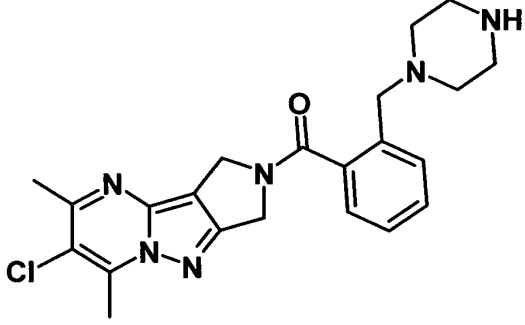
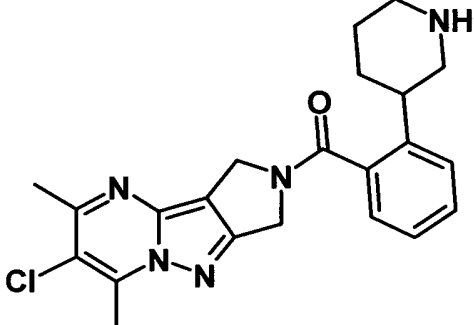
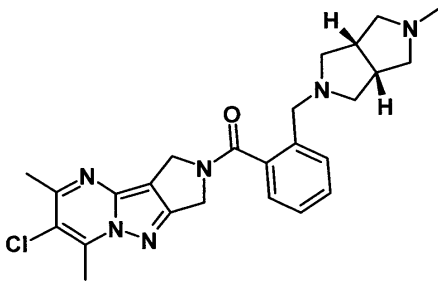
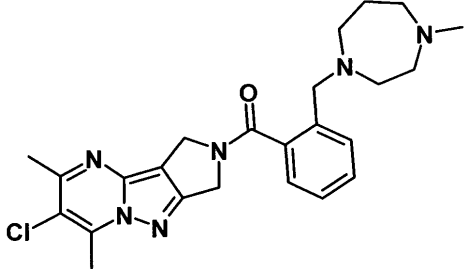
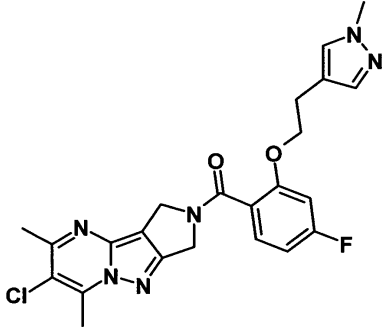
Ej.	Estructuras
66	
67	
68	
69	
70	

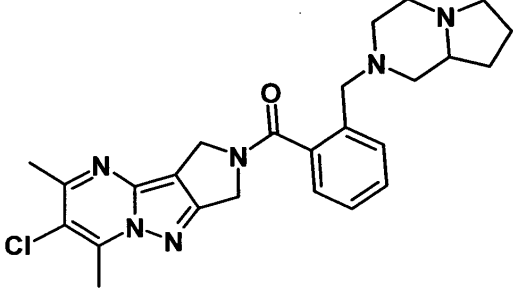
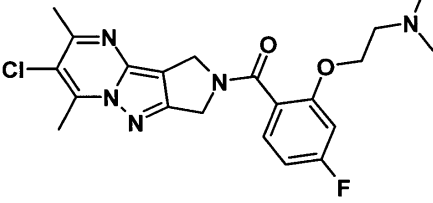
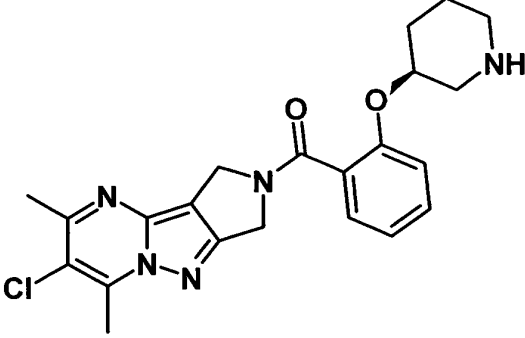
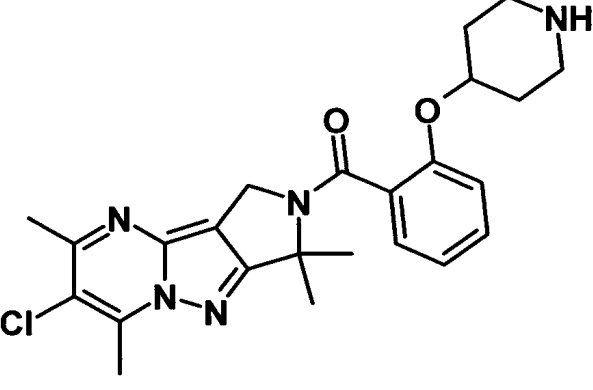
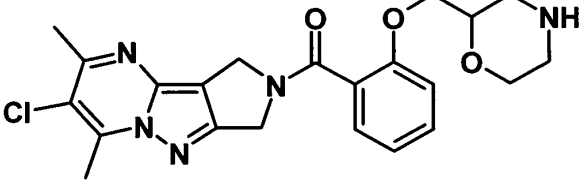
Ej.	Estructuras
71	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C3=CN(C)CC3C(=O)c4ccccc4OC5CCN(C)C5</chem>
72	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C3=CN(O)CC3C(=O)c4ccccc4CN5CCO5</chem>
73	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C3=CN(C)CC3C(=O)c4cc(F)ccc4OCC5=NC=CC=N5</chem>
74	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C3=CN(C)CC3C(=O)c4cc(F)ccc4OCC5=NC=CC=N5</chem>
75	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C3=CN(C)CC3C(=O)c4ccccc4OC5CCNCC5</chem>

Ej.	Estructuras
76	
77	
78	
79	
80	

Ej.	Estructuras
81	
82	
83	
84	
85	
86	

Ej.	Estructuras
87	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C)nc(Cl)c1C(=O)c1ccc(F)cc1OC1CCN1C</chem>
88	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C)nc(Cl)c1C(=O)c1ccc(F)cc1O[C@H]1CCN1C</chem>
89	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C)nc(Cl)c1C(=O)c1ccc(F)cc1O[C@H]1CCN1C2OCCO2</chem>
90	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C)nc(Cl)c1C(=O)c1ccccc1CN2CCCCC2C(F)(F)F(F)O</chem>
91	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C)nc(Cl)c1C(=O)c1ccc(F)cc1OC1CCN1CCF</chem>

Ej.	Estructuras
92	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1Cl)CN3C=CN3C(=O)c4ccc(cc4)CN5CCNCC5</chem>
93	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1Cl)CN3C=CN3C(=O)c4ccc(cc4)N5CCCCC5</chem>
94	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1Cl)CN3C=CN3C(=O)c4ccc(cc4)N5C6CCN(C)CC6N5</chem>
95	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1Cl)CN3C=CN3C(=O)c4ccc(cc4)N5CCNCCN5</chem>
96	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1Cl)CN3C=CN3C(=O)c4ccc(OC5=CN=CN5)c(F)c4</chem>

Ej.	Estructuras
97	
98	
99	
100	
101	

Las siguientes abreviaturas se refieren a las abreviaturas usadas a continuación:

ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), ac. (acuoso), dba (dibenciliden-acetona), DBAD (azodicarboxilato de di-

5 terc-butilo), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DEAD (azodicarboxilato de dietilo), DIAD (azodicarboxilato de di-isopropilo), DIC (di-isopropilcarbodiimida), DIEA (di-isopropiletilamina), DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (N,N-dimetilformamida), DMP (periyodinano de Dess-Martin: éster 1,1-diacetoxi-3-oxo-1λ5-yoda-2-oxa-indan-1-ilico del ácido acético), EA (acetato de etilo), EDC clorhidrato de (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), eq. (equivalente), EtOH (etanol), g (gramo), HATU (hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, metanaminio), cHex (ciclohexano), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), LG (grupo saliente), MeOH (metanol), MHz (Megahercios), MIBK (metil isobutil cetona), min (minuto), ml (mililitro), mmol (milimol), EM (espectrometría de masas), MTBE (terc-butil metil éter), MW (microondas), RMN (resonancia magnética nuclear), ppm (parte por millón), sat. (saturado), CFS (cromatografía de fluidos supercríticos), T3P (2,4,6-trióxido de 2(\$!EAE47C91-74A2-4EE3-843F-7C5DA91A7BE4!\$),4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisofinano), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), UV (ultravioleta).

15 En general, los compuestos según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si tales materiales de partida no están disponibles comercialmente, pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) y fórmulas relacionadas dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula, apreciando los expertos habituales en la técnica tales factores. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos a continuación en el presente documento en los ejemplos pueden emplearse para preparar compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas. Las condiciones de reacción representadas en los siguientes esquemas, tales como temperaturas, disolventes, o co-reactivos, se facilitan como ejemplos únicamente y no son limitativos. Se apreciará que cuando se facilitan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas, tiempo, moles de reactivos, disolventes de reacción etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales a menos que se defina de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero tales condiciones puede determinarlas el experto en la técnica, usando procedimientos de optimización de rutina. Para todos los métodos de protección y desprotección, véanse Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

Un "grupo saliente" indica un resto químico que puede eliminarse o reemplazarse por otro grupo químico.

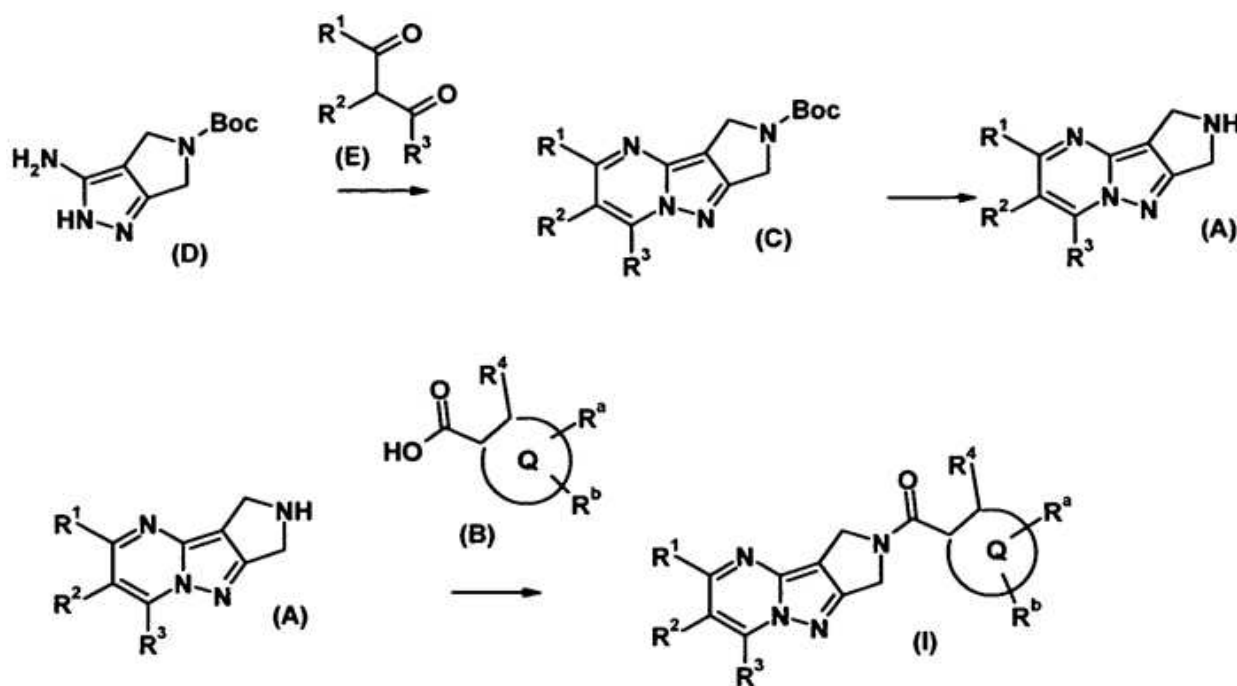
30 A lo largo de toda la memoria descriptiva, el término grupo saliente preferiblemente indica Cl, Br, I o un grupo OH reactivamente modificado, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo).

35 Los radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones de acilación típicas se describen en la bibliografía (por ejemplo en los trabajos convencionales, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

Los éster activados se forman de manera ventajosa *in situ*, por ejemplo a través de la adición de HOBT o N-hidroxisuccinimida.

40 Dependiendo de la naturaleza de R¹, R², R³, R⁴, R^a, R^b, y Q, pueden seleccionarse diferentes estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos de fórmula (I). En el procedimiento ilustrado en los siguientes esquemas, R¹, R², R³, R⁴, R^a, R^b, y Q son tal como se definieron anteriormente en la descripción a menos que se mencione lo contrario.

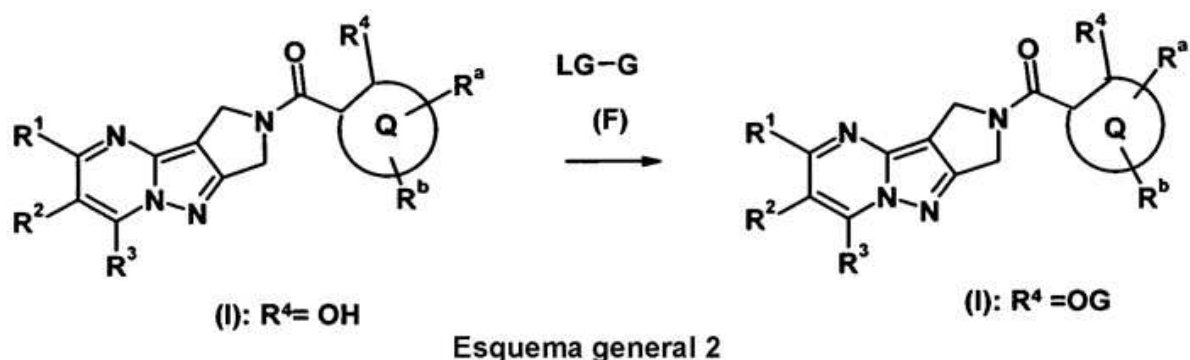
En general, los compuestos de tetraaza-ciclopenta[a]indenilo de fórmula (I) en la que R¹, R², R³, R⁴, R^a, R^b, y Q son tal como se definieron anteriormente pueden prepararse siguiendo la ruta sintética descrita en el esquema general 1.



Esquema general 1

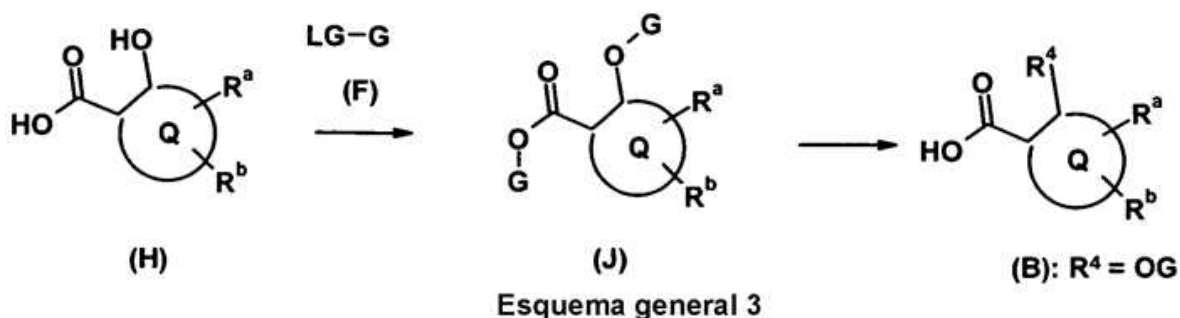
- Según una ruta sintética preferida, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^b , y Q son tal como se definieron anteriormente, mediante reacción entre una amina de fórmula (A) y un ácido carboxílico de fórmula (B) siguiendo las condiciones usuales para la formación de una amida partiendo de un ácido carboxílico y una amina usando agentes de acoplamiento tales como EDC, HATU, DCC, DIC o a través de la formación de un cloruro de ácido o un éster activado. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento de compuestos de fórmula (A) en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definieron anteriormente con HATU o EDC seguido por la adición de la amina de fórmula (B) en la que R^4 , R^a , R^b , y Q son tal como se definieron anteriormente, en presencia de una base tal como TEA o DIEA en un disolvente adecuado tal como DMF o DCM a temperatura ambiente.
- 5
- 10 Pueden prepararse los compuestos de fórmula (A) en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definieron anteriormente a partir de las correspondientes aminas protegidas con Boc de fórmula (C), mediante el tratamiento con un ácido tal como TFA en DCM o HCl en dioxano o HCl en AcOH.
- 15 Pueden prepararse los compuestos de fórmula (C) en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definieron anteriormente haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (D) y los compuestos de fórmula (E) en un disolvente adecuado tal como AcOH a una temperatura que oscila entre $25^\circ C$ y $75^\circ C$, durante de 30 minutos a 48 horas.
- Puede prepararse el compuesto de fórmula (D) tal como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20(14), 4273-4278.

Alternativamente, pueden prepararse los compuestos de fórmula general (I) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , y Q son tal como se definieron anteriormente y R^4 es OG, tal como se representa en el esquema general 2.



5 Pueden prepararse los compuestos de fórmula (II) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , y Q son tal como se definieron anteriormente y R^4 es OG, mediante reacción entre un compuesto de fórmula (I) en la que R^4 es OH y un compuesto de fórmula (F) en la que LG es un grupo saliente, preferiblemente seleccionado de Hal o un éster activado, en presencia de una base tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH, en un disolvente tal como DMF, DMA, THF, 1,4-dioxano, acetona, ACN a una temperatura que oscila entre $20^\circ C$ y $200^\circ C$ durante de pocos minutos a varias horas. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento del compuesto de fórmula (I) en la que R^4 es OH mediante un compuesto de fórmula (F) en presencia de K_2CO_3 , en un disolvente tal como DMF a una temperatura de aproximadamente $150^\circ C$ usando calentamiento por microondas durante de 10 minutos a 1 hora.

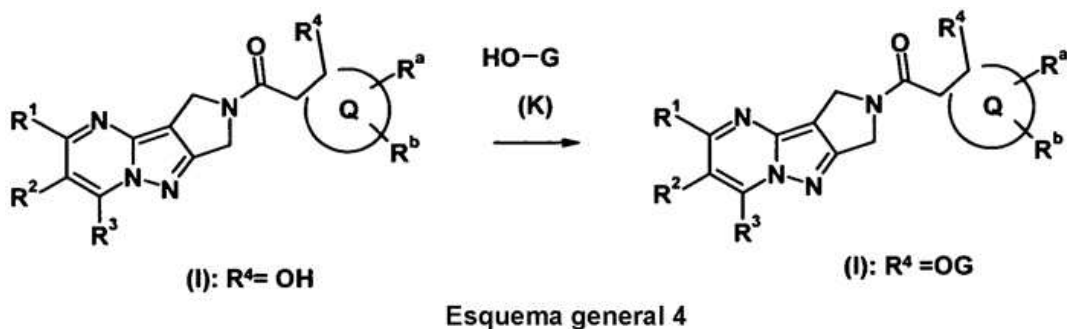
10 Pueden prepararse los compuestos de fórmula (B) en la que R^a , R^b , y Q son tal como se definieron anteriormente y R^4 es OG según el esquema general 3.



15 Pueden prepararse los compuestos de fórmula (B) en la que R^4 es OG mediante saponificación de ésteres de fórmula (J) en la que R^a , R^b , G y Q son tal como se definieron anteriormente, usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/1,4-dioxano, a temperaturas de entre 0 y $100^\circ C$. Además, puede hidrolizarse éster, por ejemplo, usando ácido acético, TFA o HCl.

20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (J) en la que R^a , R^b , G y Q son tal como se definieron anteriormente haciendo reaccionar compuestos de fórmula (H) con compuestos de fórmula (F) en presencia de una base tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH, en un disolvente tal como DMF, DMA, THF, 1,4-dioxano, acetona, ACN o mezclas de los mismos a una temperatura que oscila entre $20^\circ C$ y $200^\circ C$ durante de pocos minutos a varias horas.

Alternativamente, pueden prepararse los compuestos de fórmula general (I) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , y Q son tal como se definieron anteriormente y R^4 es OG, tal como se representa en el esquema general 4.



- 5 Pueden prepararse los compuestos de fórmula (I) en la que R¹, R², R³, R^a, R^b, y Q son tal como se definieron anteriormente y R⁴ es OG, mediante una reacción de tipo Mitsunobu entre un compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ es OH y un alcohol de fórmula (K), en presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina y un azodicarboxilato tal como DEAD, DIAD, DBAD en un disolvente tal como THF, 1,4-dioxano, a una temperatura que oscila entre 20°C y 100°C durante de pocos minutos a varias horas. Las condiciones preferidas consisten en el tratamiento del compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ es OH mediante un alcohol de fórmula (K) en presencia de tributilfosfina y DBAD en un disolvente tal como 1,4-dioxano o THF a una temperatura de entre 0°C y 40°C durante varias horas.
- 10 Pueden aislarse los compuestos de esta invención en asociación con moléculas de disolvente mediante cristalización a partir de un disolvente apropiado o mediante evaporación de un disolvente apropiado. Las sales aniónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de manera convencional. Por ejemplo, puede tratarse una disolución de la base libre con un ácido adecuado, o bien puro o bien en una disolución adecuada, y aislarse la sal resultante o bien mediante filtración o bien mediante evaporación a vacío del disolvente de reacción.
- 15 Pueden prepararse las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro ácido, de manera convencional. Por ejemplo, puede tratarse una disolución del ácido libre con una base adecuada, o bien pura o bien en una disolución adecuada, y aislarse la sal resultante o bien mediante filtración o bien mediante evaporación a vacío del disolvente de reacción. En algunos casos, pueden prepararse las sales mezclando una disolución del ácido con una disolución de una sal alcalina o alcalinotérrica (tal como etilhexanoato de sodio, oleato de magnesio), empleando un disolvente en el que la sal alcalina o alcalinotérrica deseada de los compuestos de fórmula (I) precipita o puede aislarse de otra manera mediante concentración y adición de un no disolvente.
- 20 Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas con resinas de intercambio iónico.
- 25 Dependiendo de las condiciones usadas, los tiempos de reacción son en general entre pocos minutos y 14 días. La temperatura de reacción está entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 140°C, normalmente entre -10°C y 90°C, en particular entre aproximadamente 0°C y 70°C. Además pueden obtenerse los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas liberando los compuestos de fórmula (I) a partir de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis.
- 30 Materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que cumplen con la fórmula I y fórmulas relacionadas, pero que contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes en vez de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que portan un grupo protector de amino en vez de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellos que portan un grupo R^{*}-N, en el que R^{*} indica un grupo protector de amino, en vez de un grupo HN, y/o aquellos que portan un grupo protector de hidroxilo en vez del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellos que cumplen con la fórmula I, pero portan un grupo -COOR^{**}, en el que R^{**} indica un grupo protector de hidroxilo, en vez de un grupo -COOH.
- 35 También es posible que una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos, idénticos o diferentes, estén presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes unos de otros, pueden escindirarse en muchos casos selectivamente.
- 40 El término "grupo protector de amino" se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar tras haberse llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Son típicos de tales grupos, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, su tipo y tamaño además no son cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-8. El término "grupo acilo" ha de entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y, en particular, grupos alcoxi-carbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanonoílo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoílo, tal como fenilacetilo; aroílo, tal como benzoílo y toliilo; ariloxiacanoílo, tal como POA; alcoxicarbonilo, tal como metoxi-carbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxi-carbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, tal como CBZ ("carbo-benzoxilo"), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y aril-sulfonilo, tal como Mtr. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.
- 50 El término "grupo protector de hidroxilo" se conoce asimismo en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar tras haberse llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Son típicos de tales grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos mencionados anteriormente, además también grupos
- 55

alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales puesto que se eliminan de nuevo tras la reacción o secuencia de reacciones químicas deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-10. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitro-benzoílo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, en los que se prefieren particularmente bencilo y terc-butilo.

Los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas se liberan a partir de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo protector usado, por ejemplo usando ácidos fuertes, ventajosamente usando TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, tales como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesaria. Disolventes inertes adecuados son preferiblemente ácidos orgánicos, por ejemplo carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como THF o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como DCM, además también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Además son adecuadas mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin la adición de un disolvente adicional, y se usa preferiblemente ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la razón de 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión son ventajosamente de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°C, preferiblemente entre 15 y 30°C (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden escindirse, por ejemplo, preferiblemente usando TFA en DCM o usando HCl aproximadamente de 3 a 5 N en dioxano a 15-30°C, y el grupo Fmoc puede escindirse usando una disolución aproximadamente a del 5 al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°C.

Grupos protectores que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino a partir del derivado de oxadiazol del mismo) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Disolventes adecuados en este caso son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100°C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30°C y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ sale bien, por ejemplo, sobre Pd/C a del 5 al 10% en metanol o usando formiato de amonio (en vez de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°C.

Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, tri-fluoro-metilbenceno, cloroformo o DCM; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, di-isopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol o dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetil-formamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como EtOAc, o mezclas de dichos disolventes.

Los ésteres pueden hidrolizarse, por ejemplo, usando HCl, H₂SO₄ o usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100°C.

Los grupos aminos libres pueden acilarse además de manera convencional usando un cloruro o anhídrido de acilo o alquilarse usando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido o hacerse reaccionar con CH₃-C(=NH)-OEt, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como DCM o THF y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piperidina, a temperaturas de entre -60°C y +30°C.

La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término "solvatos de los compuestos" se considera que significa aducciones de moléculas de disolvente inerte en los compuestos que se forman debido a su fuerza atractiva mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratados o alcoholatos.

El término "derivados farmacéuticamente utilizables" se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos de fórmula I y los denominados compuestos profármacos.

El término "derivados de profármacos" se considera que significa compuestos de fórmula I que se han modificado con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares o oligopéptidos y que se escinden rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos. Preferiblemente "profármaco", como de los compuestos de fórmula I, se refiere a compuestos derivados que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la fórmula I, como por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre. T. Higuchi y V. Stella proporcionan una discusión meticulosa del

concept de profármaco en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975). Ejemplos de ésteres útiles como profármacos para compuestos que contienen grupos carboxilo pueden encontrarse en las páginas p14-21 de "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", editado por E. B. Roche, Pergamon Press: Nueva York (1987). Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

Estos son de manera preferiblemente particular mezclas de compuestos estereoisoméricos.

10 Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo del estado patológico tratado, el método de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la mismas de un principio activo. Además, pueden prepararse formulaciones farmacéuticas de este tipo usando un procedimiento, que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.

20 Pueden adaptarse formulaciones farmacéuticas para administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el/los excipiente(s) o adyuvante(s).

25 Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral como unidades independientes, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o alimentos de espuma comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

30 Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo, puede estar presente un aroma, conservante, dispersante y colorante

35 Se producen cápsulas preparando una mezcla de polvo tal como se describió anteriormente y llenando cubiertas de gelatina conformadas con la misma. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. Asimismo, puede añadirse un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de haberse tomado la cápsula.

40 Además, si se desea o es necesario, asimismo pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes producidos a partir de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábiga, goma tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinil-pirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, almíbar, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de preparación de comprimidos, proporcionando trozos de

- conformación no uniforme que se descomponen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir la adhesión a los moldes de colada de comprimido. Entonces se prensa la mezcla lubricada para dar comprimidos. También pueden combinarse los principios activos con un excipiente inerte que fluye libremente y luego prensarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.
- Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, disolución, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprende una cantidad especificada previamente de los compuestos. Pueden prepararse jarabes disolviendo los compuestos en una disolución acuosa con un aroma adecuado, mientras que se preparan elixires usando un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Asimismo, pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno-sorbitol, conservantes, aditivos de aroma, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.
- Las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral, si se desea, pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o se retarde, tal como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo material particulado en polímeros, cera y similares.
- Los compuestos de fórmula (I), y fórmulas relacionadas y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los otros principios activos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Pueden formarse liposomas a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos de fórmula (I), y fórmulas relacionadas y las sales, los solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los otros principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales con los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden englobar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietil-aspartamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden acoplarse además con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poli-ortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.
- Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica como emplastos independientes para el contacto estrecho y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- Pueden formularse compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- Para el tratamiento del tejido ocular u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica. En el caso de formulación para dar una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con la base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica al ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca engloban pastillas para chupar, pastillas y colutorios.
- Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros,

que se administra de la manera en la que se toma el rapé, es decir mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora engloban disoluciones de principio activo en agua o aceite.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación engloban nebulizaciones o polvos finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales se hace que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso.

Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección preparadas según la fórmula a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

- 20 No hace falta decir que, además de los constituyentes antes mencionados particularmente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender aromas.

- 25 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), y fórmulas relacionadas y del otro principio activo depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado patológico preciso que requiere tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina en última instancia el médico o veterinario del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y particularmente en el intervalo normalmente de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es habitualmente de entre 70 y 700 mg, en la que esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Puede determinarse una cantidad eficaz de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto *per se*.

- 35 Además la presente invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno relacionado con M1, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas. La presente invención se refiere preferiblemente a un método, en el que el trastorno asociado con M1 es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastornos de la movilidad, trastornos de la memoria, dolor neuropático crónico, trastornos del sueño, epilepsia, trastorno de la nocicepción, demencia, alucinación, delirio, paranoia.

Parte experimental

- 40 Los compuestos de invención se han nombrado según los criterios usados en el programa AutoNom (v1.0.1.1).

Los compuestos según la fórmula (I) pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante varios enfoques de síntesis, usando protocolos de química tanto en fase de disolución como en fase sólida o protocolos de fase de disolución y sólida mixtos. A continuación se describen ejemplos de rutas de síntesis en los ejemplos.

- 45 Los materiales de partida disponibles comercialmente usados en la siguiente descripción experimental se adquirieron de Aldrich, Sigma, ACROS o ABCR a menos que se notifique de otro modo.

- 50 Se llevaron a cabo análisis de ¹H-RMN usando los dispositivos BRUKER NMR, modelo DPX-300 MHz, FT-NMR. Se usó la señal residual del disolvente deuterado como referencia interna. Se notifican los desplazamientos químicos (δ) en ppm con relación a la señal del disolvente residual ($\delta = 2,50$ para ¹H-RMN en DMSO-d₆, y 7,26 en CDCl₃). s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuadrupleto), a (ancho), quint (quintupleto). Algunos compuestos en la parte experimental existen como mezcla de rotámeros en diferentes razones tal como se describe en las descripciones de ¹H-RMN.

Los datos de EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron tal como sigue:

Espectro de masa: CL/EM Waters ZMD (ESI).

5 Se obtuvieron análisis de HPLC tal como sigue usando una columna Waters Xbridge™ C8 de 50 mm x 4,6 mm a un flujo de 2 ml/min; gradiente de H₂O:CH₃CN:TFA de desde el 100:0:0,1% hasta el 0:100:0,05% con detección por UV (máx. de absorción) durante 8 min.

Se realizaron las purificaciones de CFS con un dispositivo Prep SFC 100 UV de Thar-Waters.

10 Se realizaron purificaciones mediante HPLC preparativa dirigida por masas con un dispositivo Fractionlynx de autopurificación dirigida por masas de Waters equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD de 19x100 mm 5 µm, a menos que se notifique de otro modo. Se realizaron todas las purificaciones con un gradiente de ACN/H₂O o ACN/H₂O/HCOOH (0,1%).

Se realizó la química con microondas en un reactor de microondas de un solo modo Emrys™ Optimiser o Initiator™ Sixty de Biotage.

Método A (formación de amida usando HATU):

15 Se añadió HATU (1,0-1,2 eq.) a una disolución del ácido carboxílico (1,0-1,2 eq.) y DIEA (2-4 eq.) en DMF y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante de 15 min a 1 hora tras lo cual se añadió la amina (1 eq.). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta la finalización.

Método B (formación de amida usando EDC):

20 Se añadió EDC (1,0-1,2 eq.) a una disolución del ácido carboxílico (1,0-1,2 eq.) y TEA (2-4 eq.) en DCM y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante de 15 min a 1 hora tras lo cual se añadió la amina (1 eq.). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta la finalización.

Método C (formación de bencilamina):

25 Se añadió amina (3-10 eq) a una disolución de haluro de bencilo (1 eq) en DCM anhidro (10-20 V). Se agitó la mezcla resultante a TA hasta la finalización (habitualmente 3-15 horas). Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con una disolución acuosa básica (habitualmente NaOH 1 N) y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida o cristalización.

Método D (formación de bencilamina usando DIEA):

30 Se añadieron amina (2-5 eq) y DIEA (2-5 eq) a una disolución de haluro de bencilo (1 eq) en DCM anhidro (10-20 V). Se agitó la mezcla resultante a TA hasta la finalización (habitualmente 3-15 horas). Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con una disolución acuosa básica (habitualmente NaOH 1 N) y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida o cristalización.

Método E (desprotección de la amina protegida con Boc usando HCl en AcOH)

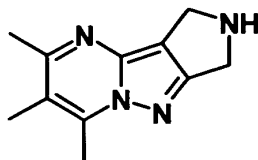
35 Se añadió una disolución acuosa de HCl al 32% (3-5 eq) a una disolución de la amina protegida con Boc (1 eq) en AcOH (5-10 V). Se agitó la mezcla resultante a TA hasta la finalización (habitualmente 1-24 horas). Se diluyó la mezcla de reacción con una disolución acuosa de NaOH hasta pH ~14 y se extrajo varias veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida o cristalización.

Método F (formación de amida usando T3P)

40 Se añadió T3P (1,0-1,2 eq) a una mezcla del ácido carboxílico (1,0-1,2 eq), la amina (1,0-1,2 eq) y DIEA (2-4 eq) en DCM y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la finalización.

Método G (formación de arilalquiléter mediante reacción de Mitsunobu)

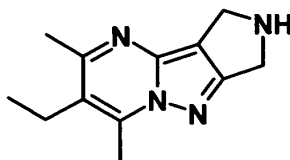
Se añadió DBAD o DIAD (1,5-2,5 eq) a la mezcla del fenol (1 eq), el alcohol (1,5-2,5 eq) y tributilfosfina (1,5-2,5 eq) en THF y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la finalización.

Preparación de productos intermediosProducto intermedio A1: Clorhidrato de 5,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indenoEtapas 1: Éster terc-butílico del ácido 5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico

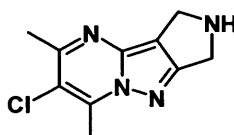
- 5 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-amino-2,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (2,4 g; 10,7 mmol; 1 eq.) y 3-metil-2,4-pentanodiona (1,75 ml; 15 mmol; 1,4 eq.) en AcOH (25 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se separó el residuo entre acetato de etilo y NaHCO₃ ac. sat. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se trituró el residuo en ACN y se eliminó mediante filtración el precipitado produciendo el compuesto del título (1,7 g, 52%) como un sólido blanco. Se concentraron las aguas madres a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH, 95/5) produciendo el compuesto del título (1,5 g, 46%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 4,59-4,53 (m, 4H), 3,34 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 96,1%; t_R 3,92 min. UPLC/EM: (EM+) 303,1 ([M+H]⁺).

Etapas 2: Clorhidrato de 5,6,7-trimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

- 15 Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (1,24 ml; 4,96 mmol; 15 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (100 mg; 0,33 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se trituró el residuo en 1,4-dioxano. La concentración hasta sequedad produjo el compuesto del título (65 mg, 82%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,40-10,30 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 100,0%; t_R 1,26 min. UPLC/EM: (EM+) 203,1 ([M+H]⁺).

Producto intermedio A2: 6-etil-5,7-dimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

- 25 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-amino-2,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (0,6 g; 2,68 mmol; 1 eq.) y 3-etil-2,4-pentanodiona (0,36 ml; 2,68 mmol; 1 eq.) en AcOH (8 ml) a temperatura ambiente durante 32 horas. Se añadió HCl al 32% ac. (1,05 ml; 10,7 mmol; 4 eq.) y se agitó la mezcla resultante durante 16 horas adicionales. Tras la concentración a vacío, se trituró el residuo en MTBE y se eliminó mediante filtración el precipitado y se secó. Se llevó el sólido a acetato de etilo y se lavó con NaOH ac. 1 M (2x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (450 mg, 94%) como un sólido beis. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 4,05-4,00 (m, 4H), 2,73-2,63 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 1,12 (t, J= 7,4 Hz, 3H). UPLC/EM: (EM+) 217,3 ([M+H]⁺).

Producto intermedio A3: Clorhidrato de 6-cloro-5,7-dimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indenoEtapas 1: Éster terc-butílico del ácido 6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico

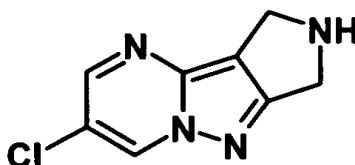
- 35 Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-amino-2,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (1 g; 4,46 mmol; 1 eq.) y 3-cloroacetilacetona (0,71 ml; 6,24 mmol; 1,4 eq.) en AcOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la reacción en agua (100 ml) con agitación vigorosa y se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con agua (3x) y se secó produciendo el compuesto del título (1298 mg, 90%) como un sólido

blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 4,60-4,52 (m, 4H), 2,81 (s a, 3H), 2,60-2,57 (m, 3H), 1,48 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 98,4%; t_R 3,96 min. UPLC/EM: (EM+) 323 ([M+H] $^+$).

Etapa 2: Clorhidrato de 6-cloro-5,7-dimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

- 5 Se añadió HCl al 32% ac. (1,14 ml; 11,62 mmol; 3 eq.) a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (1,25 g; 3,87 mmol; 1 eq.) en AcOH (6,25 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se vertió en MTBE (40 ml). Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con MTBE (3x) y se secó produciendo el compuesto del título (1 g, 100%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 2H), 4,57-4,52 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 100,0%; t_R 1,38 min. UPLC/EM: (EM+) 222,9 ([M+H] $^+$).

10 Producto intermedio A4: Clorhidrato de 6-cloro-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno



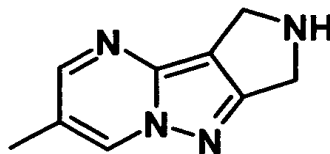
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 6-cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico

- 15 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-amino-2,6-dihidro-4H-pirroló[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (2 g; 8,92 mmol; 1 eq.) y 2-cloromalonaldehído (1,04 g; 9,81 mmol; 1,1 eq.) en AcOH a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se diluyó con agua (30 ml). Se eliminó mediante filtración el precipitado y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EA, desde 95/5 hasta 80/20) produciendo el compuesto del título (1,24 g, 47%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9,57 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 4,63-4,57 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 99,1%; t_R 3,75 min.

Etapa 2: Clorhidrato de 6-cloro-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

- 20 Se añadió HCl al 32% ac. (1,2 ml; 12,2 mmol; 3 eq.) a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 6-cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (1,2 g; 4,07 mmol; 1 eq.) en AcOH (6 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se vertió gota a gota en ACN (40 ml) con agitación vigorosa. Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con ACN (2x) y se secó produciendo el compuesto del título (0,85 g, 78%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ 10,49 (s, 2H), 9,65 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 100,0%; t_R 3,76 min. UPLC/EM: (EM+) 195 ([M+H] $^+$).

Producto intermedio A5: Clorhidrato de 6-metil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 6-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico

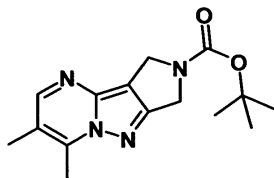
- 30 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-amino-2,6-dihidro-4H-pirroló[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (5 g; 22,3 mmol; 1 eq.) y 1,1,3,3-tetraetoxi-2-metilpropano (4,32 ml; 22,3 mmol; 1 eq.) en AcOH (50 ml) a 50°C durante 20 horas, luego se diluyó con agua (250 ml). Se eliminó mediante filtración el precipitado y se secó produciendo el compuesto del título (3,5 g, 57%) como un sólido beis pálido. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 8,98-8,95 (m, 1H), 8,43 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 99,7%; t_R 3,27 min. UPLC/EM: (EM+) 275,0 ([M+H] $^+$).

35 Etapa 2: Clorhidrato de 6-metil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

- 40 Se añadió HCl al 32% ac. (1,61 ml; 16,4 mmol; 3 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 6-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (1,5 g; 5,47 mmol; 1 eq.) en AcOH (7,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 28 horas, luego se vertió gota a gota en EtOH (40 ml) con agitación vigorosa. Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con EtOH, luego MTBE y se secó produciendo el compuesto del título (0,75 g, 65%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 2H), 9,06-9,02 (m, 1H),

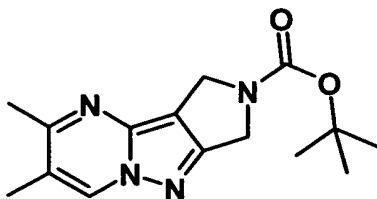
8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 4H), 2,33 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 100,0%; t_R 4,36 min.

Producto intermedio C1: Éster terc-butílico del ácido 6,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico



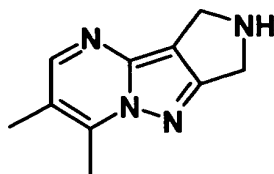
- 5 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-amino-2,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (1 g; 4,46 mmol; 1 eq.) y (3E)-4-hidroxi-3-metilbut-3-en-2-ona (preparado según J. Het. Chem. 1980, 17(1), 33-37) (0,6 g; 4,91 mmol; 1,1 eq.) en AcOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se concentró a vacío. Se separó el residuo entre NaOH 1 M y DCM, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se trituró el aceite resultante en Et₂O, se eliminó mediante filtración el precipitado y se concentró la disolución a vacío. Se purificó el residuo mediante CFS (columna: Chiralpak IC, eluyente MeOH al 25%) produciendo sucesivamente el compuesto del título (140 mg, 11%) como un sólido blanco y el producto intermedio C2. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 4,72-4,62 (m, 4H), 2,54 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 3,3 Hz, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 87,3%; t_R 3,27 min. UPLC/EM: (EM+) 289,1 ([M+H]⁺).
- 10

15 Producto intermedio C2: Éster terc-butílico del ácido 5,6-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-cyclopenta[a]inden-2-carboxílico



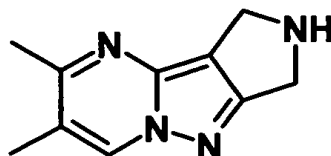
Segundo compuesto de elución aislado (170 mg, 13%) como un sólido blanco durante la preparación del producto intermedio C1. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,75-4,66 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). UPLC/EM: (EM+) 289,1 ([M+H]⁺).

20 Producto intermedio A6: Clorhidrato de bis-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno



- 25 Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml; 40 mmol; 82,4 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 6,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (140 mg; 0,49 mmol; 1 eq.) en MeOH (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se concentró a vacío. Se trituró el residuo en EtOH y se eliminó mediante filtración el precipitado y se secó produciendo el compuesto del título (78 mg, 62%) como un sólido amarillo pálido. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,39 (s a, 2H), 8,91 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,24 (s a, 1H), 4,51-4,48 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,9%; t_R 1,03 min. UPLC/EM: (EM+) 189,0 ([M+H]⁺).

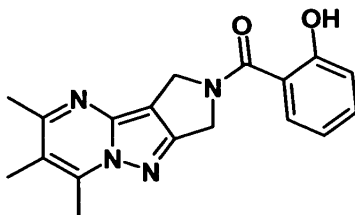
Producto intermedio A7: Clorhidrato de bis-5,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno



30

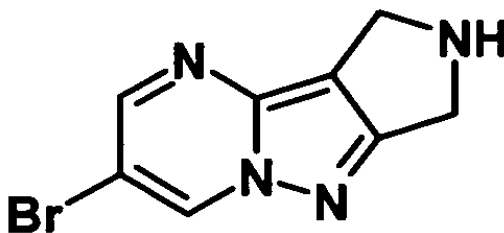
- 5 Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml; 40 mmol; 67,8 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 5,6-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (170 mg; 0,59 mmol; 1 eq.) en MeOH (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se concentró a vacío. Se trituró el residuo en EtOH y se eliminó mediante filtración el precipitado y se secó produciendo el compuesto del título (90 mg, 58%) como un sólido amarillo pálido. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,41 (s a, 2H), 8,66-8,17 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 4,57-4,53 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,6%; t_r 1,03 min. UPLC/EM: (EM+) 189,0 ([M+H]⁺).

Producto intermedio Z1: (2-hidroxil-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



- 10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido salicílico. Tras la purificación mediante recristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (463 mg, 34%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 10,90 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,14-5,09 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 94,4%; t_r 2,44 min. UPLC/EM: (EM+) 323,0 ([M+H]⁺), (EM-) 321,2 ([M-H]⁻).

- 15 Producto intermedio A8: Clorhidrato de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno



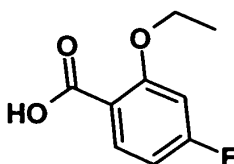
Etapas 1: Éster terc-butílico del ácido 6-bromo-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico

- 20 Se agitó una mezcla de bromomalonaldehído (2,02 g; 13,38 mmol; 1 eq.) y éster terc-butílico del ácido 3-amino-2,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (3 g; 13,38 mmol; 1 eq.) en AcOH (21 ml) a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se eliminó el material insoluble mediante filtración y se diluyó la disolución con agua (60 ml). Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con agua (3x) y se secó. La recristalización en iPrOH produjo el compuesto del título (2,02 g, 45%) como un sólido beis. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,60 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 4,62-4,55 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%; t_r 3,54 min. UPLC/EM: (EM+) 339,3 y 341,3 ([M+H]⁺).

- 25 Etapas 2: Clorhidrato de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

- 30 Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (35 ml; 140 mmol; 23,7 eq.) a éster terc-butílico del ácido 6-bromo-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (2 g; 5,9 mmol; 1 eq.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó produciendo el compuesto del título (1,56 g, 96%) como un sólido beis. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,61 (s a, 2H), 9,68 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 4H). UPLC/EM: (EM+) 239,1 y 241,1 ([M+H]⁺).

Producto intermedio B1: Ácido 2-etoxi-4-fluoro-benzoico



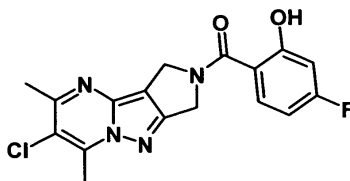
Etapas 1: Éster etílico del ácido 2-etoxi-4-fluoro-benzoico

- 5 Se añadió yodoetano (2,56 ml; 32,03 mmol; 2,5 eq.) a una suspensión de ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico (2 g; 12,81 mmol; 1 eq.) y carbonato de potasio (5,31 g; 38,43 mmol; 3 eq.) en DMF (20 ml) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 3 horas, entonces se separó entre MTBE (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (2,3 g, 85%) como un aceite amarillo pálido. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,71 (dd, J= 7,0, 8,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J= 2,4, 11,7 Hz, 1H), 6,83 (dt, J= 2,4, 8,5 Hz, 1H), 4,23 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 4,09 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 1,33 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,27 (t, J= 7,1 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 94,3%; t_R 4,04 min. UPLC/EM: (EM+) 213,2 ([M+H]⁺)

Etapa 2: Ácido 2-etoxi-4-fluoro-benzoico

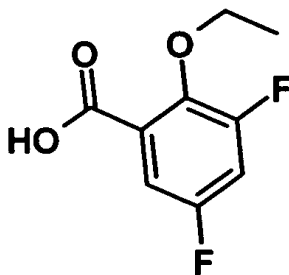
- 10 Se añadió una disolución 5 M de hidróxido de sodio (6,5 ml; 32,5 mmol; 3 eq.) a una disolución de éster etílico del ácido 2-etoxi-4-fluoro-benzoico (2,3 g; 10,8 mmol; 1 eq.) en EtOH (46 ml) y se agitó la mezcla resultante a 40°C durante 18 horas, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua y el pH se hizo ácido con HCl 5 M. Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con agua y se secó produciendo el compuesto del título (1,8 g, 90%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,56 (s, 1H), 7,71 (dd, J= 7,0, 8,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J= 2,4, 11,7 Hz, 1H), 6,80 (dt, J= 2,4, 8,5 Hz, 1H), 4,09 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 1,32 (t, J= 7,0 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,3%; t_R 2,71 min. UPLC/EM: (EM+) 185,2 ([M+H]⁺).

Producto intermedio Z2: (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno-2-yl)-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-metanona



- 20 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico y se precipitó el compuesto. Tras la filtración, lavado con DMF y secado se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (1,14 g, 82%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 11,47 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,69-6,59 (m, 1H), 5,15-5,09 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 91,9%; t_R 3,16 min. UPLC/EM: (EM+) 361,4 ([M+H]⁺), (EM-) 359,4 ([M-H]⁻).

- 25 Producto intermedio B2: Ácido 2-etoxi-3,5-difluoro-benzoico



Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-etoxi-3,5-difluoro-benzoico

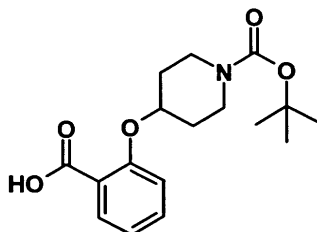
- 30 Se añadió yodoetano (1,15 ml; 14,36 mmol; 2,5 eq.) a una suspensión de ácido 3,5-difluoro-2-hidroxibenzoico (1 g; 5,74 mmol; 1 eq.) y carbonato de potasio (2,38 g; 17,23 mmol; 3 eq.) en DMF (20 ml) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 20 horas, entonces se separó entre MTBE (100 ml) y agua (50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (1,16 g, 88%) como un líquido incoloro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,67-7,58 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 4,31 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 4,05 (dq, J= 7,0, 0,6 Hz, 2H), 1,35-1,26 (m, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%; t_R 4,47 min. UPLC/EM: (EM+) 231,2 ([M+H]⁺).

- 35 Etapa 2: Ácido 2-etoxi-3,5-difluoro-benzoico

Se añadió una disolución 5 M de hidróxido de sodio (3,2 ml; 16 mmol; 3,2 eq.) a una disolución de éster etílico del ácido 2-etoxi-3,5-difluoro-benzoico (1,16 g; 5,04 mmol; 1 eq.) en EtOH (23 ml) y se agitó la mezcla resultante a 40°C durante 18 horas, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua y el pH se hizo ácido con HCl 5 M. Se

eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con agua y se secó produciendo el compuesto del título (1,8 g, 90%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,44 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 4,04 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 1,28 (t, J= 7,0 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 79,5%; t_R 3,13 min.

Producto intermedio B3: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico

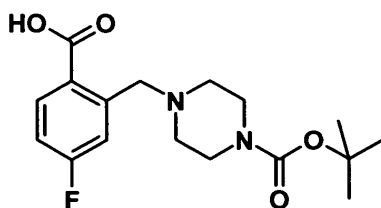


5

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,03 g; 9,31 mmol; 1,2 eq.) a una disolución de clorhidrato del ácido 2-(piperidin-4-iloxi)-benzoico (2 g; 7,76 mmol; 1 eq.) y TEA (2,16 ml; 15,5 mmol; 2 eq.) en DCM (20 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (150 ml) y el pH se hizo ácido. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (1,03 g, 41%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,62 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%; t_R 3,57 min. UPLC/EM: (EM-) 320,4 ([M-H]⁻).

10

Producto intermedio B4: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-5-fluoro-bencil)-piperazin-1-carboxílico



15

Etapas 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-piperazin-1-carboxílico

Se preparó una mezcla de 2-(4-bromo-5-fluorobenzoyl)aldehyde (3,00 g, 14,8 mmol), éster terc-butílico del ácido 4-(2-bromo-5-fluorobencil)-piperazin-1-carboxílico (2,75 g, 14,8 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (4,38 g, 20,7 mmol) en DCE (80 ml) y se agitó a TA durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (100 ml), y entonces se lavó con una mezcla de disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (100 ml) y agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Tras la purificación mediante filtración a través de un lecho de sílice (EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (5,12 g, 93%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 8,8, 7,8, 3,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,49-3,42 (m, 4H), 2,50-2,42 (m, 4H), 1,46 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 94,1%; t_R 2,73 min. UPLC/EM: (EM+) 373,1 y 375,1 ([M+H]⁺).

20

25

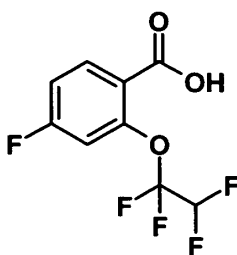
Etapas 2: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-5-fluoro-bencil)-piperazin-1-carboxílico

Se añadió una disolución 1,6 M de butil-litio en hexanos (2,5 ml, 4,0 mmol) en tres porciones a lo largo de 2 horas en una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-piperazin-1-carboxílico (500 mg, 1,34 mmol) en Et₂O anhidro enfriado a -78°C. Tras una hora adicional a -78°C, se añadió un exceso de nieve carbónica y se eliminó el baño de enfriamiento. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se concentró a vacío. Se llevó el residuo con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (391 mg, 78%), se usó sin purificación adicional. HPLC (máx. de absorción) del 92,1%; t_R 2,47 min. UPLC/EM: (EM+) 339,3 ([M+H]⁺), (EM-) 337,4 ([M-H]⁻).

30

35

Producto intermedio B5: Ácido 4-fluoro-2a1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico



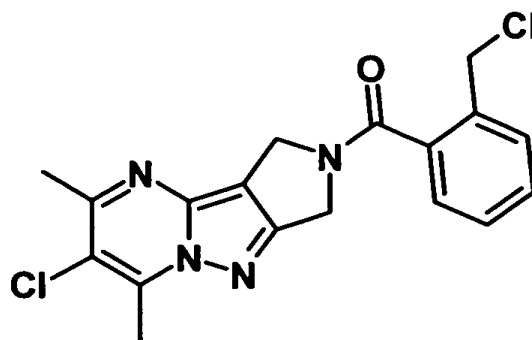
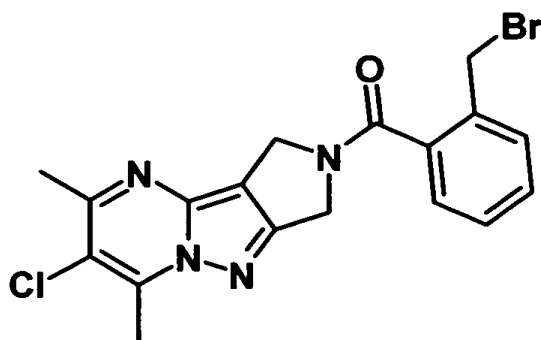
Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-fluoro-2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico

Se preparó una mezcla de éster metílico del ácido 4-fluoro-2-hidroxi-benzoico (1,00 g, 5,88 mmol), 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoro-etano (3,05 g, 11,76 mmol) y carbonato de cesio (2,87 g, 8,82 mmol) en DMSO (6 ml) y se calentó a 60°C durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con MTBE (100 ml) y se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml). Se extrajeron las fases acuosas con MTBE (100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío proporcionando 1,85 g de un aceite amarillo. Se llevó el aceite con AcOH (6 ml) y se calentó a 60°C, entonces se añadió polvo de zinc en cuatro porciones a lo largo de 1 hora. Tras 1 hora de agitación a 60°C, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y se eliminó la suspensión mediante filtración. Se lavó el filtrado con agua (25 ml) y una disolución 1 N acuosa de NaOH (25 ml + disolución acuosa 5 N de NaOH para ajustar el pH=14). Se extrajeron las fases acuosas con DCM (25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/DCM), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (917 mg, 58%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04-7,96 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 6,80 (tt, J =51,6, 3,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 97,9%; t_R 4,43 min.

Etapa 2: Ácido 4-fluoro-2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico

Se añadió una disolución acuosa 5 N de NaOH (1,96 ml, 9,82 mmol) en una disolución de éster metílico del ácido 4-fluoro-2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico (884 mg, 3,27 mmol) en MeOH (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 15 horas, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo con agua (20 ml) y se acidificó hasta pH=1 con una disolución acuosa 1 N de HCl. Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con agua (3x) y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (661 mg, 79%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,38 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 6,73 (tt, J =51,7, 3,5 Hz, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 96,8%; t_R 3,72 min. UPLC/EM: (EM-) 255,2 ([M-H]⁻).

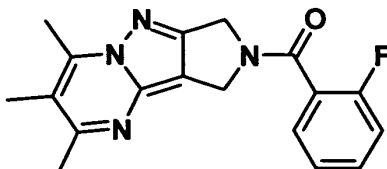
Producto intermedio Z3: Mezcla de (2-bromometil-fenil)-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopentafajinden-2-il)-metanona y (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopentafajinden-2-il)-(2-clorometil-fenil)-metanona



Se añadieron DMF (0,22 ml, 2,84 mmol) y cloruro de oxalilo (10,7 ml, 124,9 mmol) en una suspensión de ácido 2-bromometil-benzoico (productos químicos raros, 13,43 g, 62,4 mmol) en DCM anhidro (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora (disolución completa), y entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo con DCM anhidro y se concentró otra vez proporcionando un residuo aceitoso. Se llevó el cloruro de acilo con DCM anhidro (150 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una suspensión de producto intermedio A3 (14,7 g, 56,8 mmol) y DIEA (21,2 ml, 124,9 mmol) en DCM (150 ml) a lo largo de 20 minutos. Al final de la adición se completó la reacción. Se diluyó la

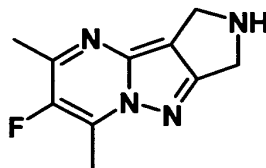
mezcla de reacción con DCM (300 ml) y se lavó con agua (300 ml), una disolución acuosa 0,1 N de HCl (300 ml), agua (300 ml), una disolución acuosa 0,1 N de NaOH (300 ml) y salmuera (300 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se concentró a vacío. Se añadió ACN y se evaporó el DCM residual. Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con ACN y se secó a vacío proporcionando una mezcla de los compuestos del título (20,0 g, 84%), se usó sin purificación adicional. (2-bromometil-fenil)-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona: HPLC (máx. de absorción) del 66%; t_R 3,99 min. UPLC/EM: (EM+) 421,2 y 419,2 ([M+H]⁺). (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-clorometil-fenil)metanona: HPLC (máx. de absorción) del 24%; t_R 3,89 min. UPLC/EM: (EM+) 375,3 ([M+H]⁺).

Producto intermedio Z5: (2-fluoro-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-fluorobenzoico. La purificación mediante recristalización en ACN produjo el compuesto del título (372 mg, 55%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 95,9%; t_R 3,51 min. UPLC/EM: (EM+) 345,3 ([M+H]⁺).

Producto intermedio A9: Clorhidrato de 6-fluoro-5,7-dimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno



Etapas 1: Éster terc-butílico del ácido 6-fluoro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico

Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-amino-2,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (4,3 g; 19,2 mmol; 1 eq.) y 3-fluoropentano-2,4-diona (2,49 g; 21,1 mmol; 1,1 eq.) en AcOH (40 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió 3-fluoropentano-2,4-diona (0,45 g; 3,83 mmol; 0,2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción durante una hora entonces se concentró a vacío. Se separó el residuo entre EA y NaOH 1 M y se extrajo la fase acuosa con EA. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 10 al 40% de EA en ciclohexano) produjo el compuesto del título (3 g, 58%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 99,4%; t_R 3,83 min. UPLC/EM: (EM+) 307,2 ([M+H]⁺).

Etapas 2: Clorhidrato de 6-fluoro-5,7-dimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

A una disolución de éster terc-butílico del ácido 6-fluoro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (3,39 g; 11,1 mmol; 1 eq.) en DCM (20 ml) se le añadió HCl 2 M (10 ml; 20 mmol; 1,81 eq.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se concentró a vacío. Se trituró el residuo en DCM y se eliminó el precipitado mediante filtración produciendo el compuesto del título (2 g, 80%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 99,6%; t_R 1,23 min. UPLC/EM: (EM+) 207,1 ([M+H]⁺).

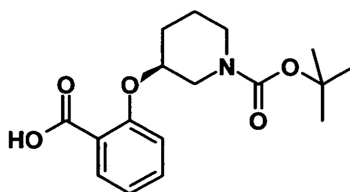
Producto intermedio Z6: (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-fluoro-fenil)-metanona



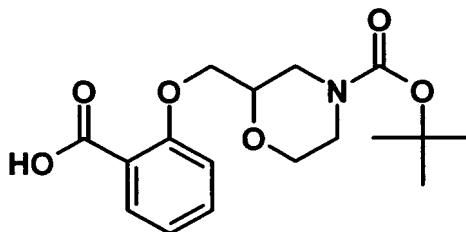
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del ácido 2-fluorobenzoico y el producto intermedio A3 y se precipitó a partir de la mezcla de reacción. Tras la filtración y secado, se obtuvo el compuesto del título (2,43 g, 91%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 95,9%; t_R 3,51 min. UPLC/EM: (EM+) 345,3 ([M+H]⁺).

Producto intermedio B6: Éster terc-butílico del ácido (S)-3-(2-carboxi-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico

Quiral



Se agitó una disolución de 2-((S)-piperidin-3-iloxi)-benzonitrilo (270 mg; 1,33 mmol; 1 eq.) en NaOH 5 M (2 ml) y EtOH (2 ml) a reflujo durante 2 días. Se dejó que la mezcla de reacción volviera a temperatura ambiente y se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (2,9 g; 13,35 mmol; 10 eq.). Tras 30 min, se añadió agua y se lavó la fase acuosa con Et₂O (2x). Entonces se acidificó la fase acuosa y se extrajo con DCM (3x). Se lavó la fase orgánica combinada con NH₄Cl ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (216 mg, 50%) como un aceite amarillo pálido. HPLC (máx. de absorción) del 98,2%; t_R 3,76 min. UPLC/EM: (EM-) 320,23 ([M-H]).

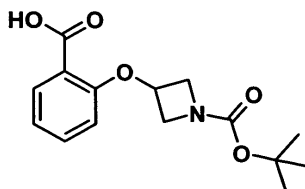
Producto intermedio B7: Éster terc-butílico del ácido 2-(2-carboxi-fenoximetil)-morfolin-4-carboxílicoEtapas 1: 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se agitó una mezcla de 2-hidroximetilmorfolina (720 mg; 6,15 mmol; 1 eq.), dicarbonato de di-terc-butilo (2,01 g; 9,22 mmol; 1,5 eq.) y 4-(dimetilamino)piridina (7,5 mg; 0,06 mmol; 0,01 eq.) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 0% al 30% de EA en heptanos) produjo el compuesto del título (633 mg, 47%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,09-3,73 (m, 3H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,62-3,38 (m, 3H), 3,06-2,83 (m, 1H), 2,83-2,57 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 6,9, 5,3 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapas 2: Éster terc-butílico del ácido 2-(2-carboxi-fenoximetil)-morfolin-4-carboxílico

Se añadió una disolución de azodicarboxilato de di-isopropilo (776 µl; 3,94 mmol; 2 eq.) en THF (5 ml) a una disolución fría (0°C) de salicilato de metilo (1 g; 6,57 mmol; 1 eq.) y 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (641 mg; 2,95 mmol; 1,5 eq.) y trifetilfosfina (1,03 g; 3,94 mmol; 2 eq.) en THF (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA/heptano) produjo éster terc-butílico del ácido 2-(2-metoxicarbonil-fenoximetil)-morfolin-4-carboxílico que se disolvió en THF (10 ml) y MeOH (10 ml). Se añadió NaOH 5 M (1,97 ml; 9,86 mmol; 5 eq.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. Se separó el residuo entre NaOH 1 M y DCM y se lavó la fase acuosa con DCM. Se hizo la fase acuosa ácida y se extrajo con DCM (3x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (411 mg, 34%) como un aceite naranja que se usó sin purificación adicional. HPLC (máx. de absorción) del 89,4%; t_R 3,73 min. UPLC/EM: (EM-) 336,1 ([M-H]).

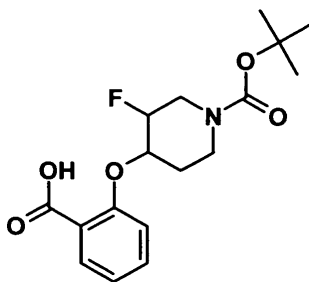
Producto intermedio B8: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-carboxi-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-formil-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico

Se agitó una mezcla de 2-fluoro-benzaldehído (0,85 ml; 8,06 mmol; 1 eq.), éster terc-butílico del ácido 3-hidroxil-azetidín-1-carboxílico (1,54 g mg; 8,86 mmol; 1,1 eq.) y K_2CO_3 (2,23 g; 16,11 mmol; 2 eq.) en DMF (20 ml) a 120°C durante 16 horas. Se añadió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxil-azetidín-1-carboxílico (279 mg; 1,61 mmol; 0,2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La recristalización en Et_2O produjo el compuesto del título (1,03 g, 46%) como un sólido amarillo. HPLC (máx. de absorción) del 99,4%; t_R 4,07 min.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-carboxi-fenoxi)-azetidín-14-carboxílico

Se añadió gota a gota una disolución de clorito de sodio (1,85 g; 20,43 mmol; 5,5 eq.) y dihidrogenofosfato de sodio (1,6 g; 13,37 mmol; 3,6 eq.) en agua (10 ml) a una mezcla de 2-metil-2-buteno (3,71 ml) y éster terc-butílico del ácido 3-(2-formil-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico (1,03 g; 3,71 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el dioxano a vacío, se diluyó la mezcla con agua y el pH se hizo ácido con HCl 0,1 M. Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con agua y se secó produciendo el compuesto del título (1,02 g, 94%) como un sólido blanco. UPLC/EM: (EM-) 292,4 ([M-H]).

Producto intermedio B9: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-fenoxi)-3-fluoro-piperidín-1-carboxílicoEtapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-4-(2-formil-fenoxi)piperidín-1-carboxílico

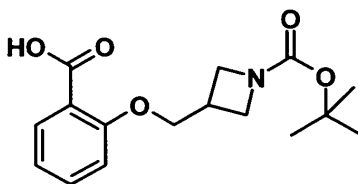
Se añadió NaH (55-65%; 44 mg; 1,09 mmol; 1,2 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-4-hidroxipiperidín-1-carboxílico (200 mg; 0,91 mmol; 1 eq.) en THF (15 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos tras lo cual se añadió gota a gota 2-fluoro-benzaldehído (113 mg; 0,91 mmol; 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas, luego a 60°C durante 4 horas adicionales. Se añadió NaH (44 mg; 1,09 mmol; 1,2 eq.) y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 2 horas. Se diluyó la disolución con salmuera, se extrajo con EA (2x). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM, luego EtOAc) produjo el compuesto del título (196 mg, 66%) como un aceite amarillo.

1H -RMN (DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,08-4,80 (m, 2H), 4,16-3,98 (m, 1H), 3,94-3,78 (m, 1H), 3,42-2,95 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-fenoxi)-3-fluoro-piperidín-1-carboxílico

Se añadió gota a gota una disolución de clorito de sodio (274 mg; 3,03 mmol; 5 eq.) y dihidrogenofosfato de sodio (291 mg; 2,42 mmol; 40 eq.) en agua (4 ml) a una disolución de 2-metil-but-2-eno (0,5 ml) y éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-4-(2-formil-fenoxi)-piperidín-1-carboxílico (196 mg; 0,61 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (4 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el dioxano a vacío y el pH se hizo ácido con HCl 1 M. Se extrajo la disolución con acetato de etilo (2x), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (205 mg, 100%) como un aceite amarillo. UPLC/EM: (EM-) 338,2 ([M-H]).

Producto intermedio B10: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-carboxi-fenoximetil)-azetidín-1-carboxílico



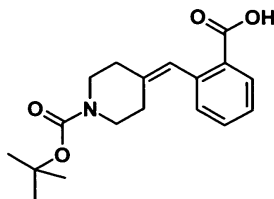
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-formil-fenoximetil)-azetidín-1-carboxílico

Se agitó una mezcla de 2-fluoro-benzaldehído (0,85 ml; 8,06 mmol; 1 eq.), éster terc-butílico del ácido 3-hidroximetil-azetidín-1-carboxílico (1,66 g; 8,86 mmol; 1,1 eq.) y K_2CO_3 (2,23 g; 16,11 mmol; 2 eq.) en DMF (20 ml) a 120°C durante 7 días. Se diluyó la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM (2x). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (heptano/EA, de 95/5 a 60/40) produjo el compuesto del título (810 mg, 35%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 96,2%; t_R 4,15 min.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-carboxi-fenoximetil)-azetidín-1-carboxílico

Se añadió gota a gota una disolución de clorito de sodio (1,37 g; 15,10 mmol; 5,5 eq.) y dihidrogenofosfato de sodio (1,19 g; 9,89 mmol; 3,6 eq.) en agua (8 ml) a una mezcla de 2-metil-2-buteno (2,7 ml) y éster terc-butílico del ácido 3-(2-formil-fenoximetil)-azetidín-1-carboxílico (800 mg; 2,75 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (8 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el 1,4-dioxano a vacío, se añadió agua y el pH se hizo ácido con HCl 1 M. Se eliminó mediante filtración el precipitado produciendo el compuesto del título (827 mg, 98%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) 100%; t_R 3,58 min. UPLC/EM: (EM-) 306,4 ([M-H]⁻).

Producto intermedio B11: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-benciliden)-piperidín-1-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(dietoxi-fosforilmetil)-benzoico

Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 2-bromometil-benzoico (5 g; 21,83 mmol; 1 eq.) y éster trietilico del ácido fosforoso (4,53 ml; 26,19 mmol; 1,2 eq.) a 150°C durante 16 horas, entonces se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (6,54 g, cuantitativo) como un aceite amarillo. HPLC (máx. de absorción) del 88,8%; t_R 3,11 min.

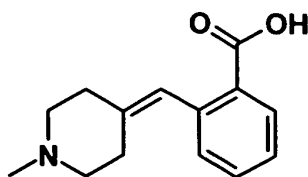
Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-benciliden)-piperidín-1-carboxílico

Se añadió hidruro de sodio (526 mg; 12,05 mmol; 1,2 eq.) a una disolución fría (0°C) de éster metílico del ácido 2-(dietoxi-fosforilmetil)-benzoico (3,45 g; 12,05 mmol; 1,2 eq.) y 15-corona-5 (60 μ l; 0,30 mmol; 0,03 eq.) en THF (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min tras lo cual se añadió gota a gota una disolución de 1-boc-piperidín-4-ona (2 g; 10,04 mmol; 1 eq.) en THF (10 ml) a lo largo de 10 min a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días, entonces se diluyó con agua y se extrajo con EA (2x). Se lavó la fase orgánica combinada con (NaOH) 1 M, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (heptanos/EA, de 95/5 a 50/50) produjo el compuesto del título (450 mg, 14%) como un sólido blanco. UPLC/EM: (EM+) 332,3 ([M+H]⁺).

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-benciliden)-piperidín-1-carboxílico

Se añadió NaOH 1 M (2 ml; 2 mmol; 6,63 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-benciliden)-piperidín-1-carboxílico (100 mg; 0,30 mmol; 1 eq.) en EtOH (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. Se separó el residuo entre DCM y HCl 1 M y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío produciendo el compuesto del título (90 mg, 94%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 98,9%; t_R 4,37 min. UPLC/EM: (EM-) 316,4 ([M-H]⁻).

Producto intermedio B12: Ácido 2-(1-metil-piperidín-4-iliden-metil)-benzoico



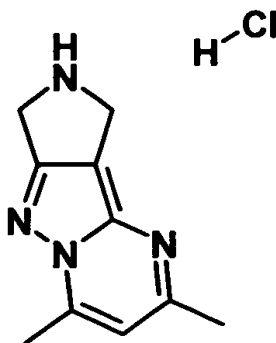
Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(1-metil-piperidin-4-iliden-metil)-benzoico

Se añadió NaH (55-65%, 231 mg; 5,3 mmol; 1,2 eq.) a una disolución fría (0°C) de éster metílico del ácido 2-(dietoxi-
 5 fosforilmetil)-benzoico (del producto intermedio B11, etapa 1) (1,52 g; 5,3 mmol; 1,2 eq.) y 15-corona-5 (26 µl;
 0,13 mmol; 0,03 eq.) en THF (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos tras
 lo cual se añadió gota a gota una disolución de 1-metil-piperidin-4-ona (500 mg; 4,42 mmol; 1 eq.) en THF (5 ml) a lo
 largo de 10 minutos a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3,5 horas, entonces se
 concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua y se extrajo con EA (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas
 10 con NaOH 1 M, luego salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación
 mediante cromatografía en columna (de DCM al 10% de MeOH en DCM) produjo el compuesto del título (230 mg,
 21%) como un aceite amarillo. UPLC/EM: (EM+) 246,3 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Ácido 2-(1-metil-piperidin-4-iliden-metil)-benzoico

Se añadió NaOH 1 M (2 ml; 2 mmol; 4,9 eq.) a una disolución de éster metílico del ácido 2-(1-metil-piperidin-4-iliden-
 15 metil)-benzoico (100 mg; 0,41 mmol; 1 eq.) en EtOH (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente
 durante 16 horas. Se ajustó el pH a 5 con HCl 1 M y se concentró la disolución a vacío produciendo el compuesto
 del título como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. HPLC (máx. de absorción) del 99,1%; t_R 1,69
 min.

Producto intermedio A10: Clorhidrato de 5,7-dimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno



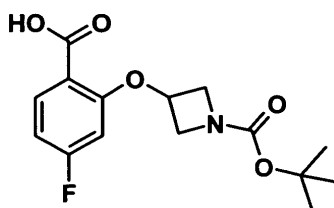
20 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico

Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-amino-2,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxílico
 (700 mg; 3,12 mmol; 1 eq.) y pentano-2,4-diona (0,35 ml; 3,43 mmol; 1,1 eq.) en AcOH (3,1 ml) a temperatura
 ambiente durante 1 hora entonces se vertió en NaHCO₃ ac. sat. Se eliminó mediante filtración el precipitado y se
 25 secó produciendo el compuesto del título (890 mg, 97%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del
 98,8%; t_R 3,32 min.

Etapa 2: Clorhidrato de 5,7-dimetil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (3,34 ml; 91,5 mmol; 29,9 eq.) a una disolución de éster terc-
 butílico del ácido 5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (900 mg; 3,06 mmol; 1 eq.) en
 1,4-dioxano (8 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró
 30 a vacío produciendo el compuesto del título (740 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo que se usó sin
 purificación adicional. UPLC/EM: (EM+) 189,2 ([M+H]⁺).

Producto intermedio B13: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-carboxi-5-fluoro-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico



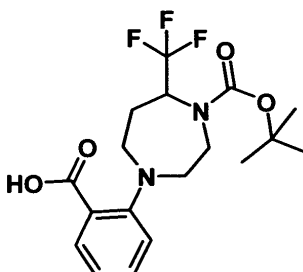
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-(5-fluoro-2-formil-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico

Se añadió tBuOK (948 mg; 8,44 mmol; 1,2 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-azetidín-1-carboxílico (1,46 g; 8,44 mmol; 1,2 eq.) en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 15 minutos tras lo cual se añadió gota a gota una disolución de 2,4-difluoro-benzaldehído (1 g; 7,04 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos entonces se diluyó con agua. Se extrajo la disolución con DCM (2x) y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (heptanos/EA) produjo el compuesto del título (705 mg, 34%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 6,99-6,72 (m, 1H), 6,33 (dd, J = 10,2, 2,2 Hz, 1H), 5,07-4,85 (m, 1H), 4,40 (ddd, J = 9,9, 6,4, 1,1 Hz, 2H), 4,10 (ddd, J = 9,9, 4,0, 1,1 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 96,4%; t_R 4,22 min.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-carboxi-5-fluoro-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico

Se añadió gota a gota una disolución de clorito de sodio (1,19 g; 13,13 mmol; 5,5 eq.) y dihidrogenofosfato de sodio (1,03 g; 8,59 mmol; 3,6 eq.) en agua (7 ml) a una mezcla de 2-metil-2-buteno (2,39 ml) y éster terc-butílico del ácido 3-(5-fluoro-2-formil-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico (705 mg; 2,39 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró el 1,4-dioxano a vacío. Se diluyó la disolución acuosa con agua y el pH se hizo ácido con HCl 0,1 M. Se eliminó mediante filtración el precipitado y se secó produciendo el compuesto del título (625 mg, 84%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,17 (dd, J= 8,8, 6,7 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J= 8,9, 7,6, 2,3 Hz, 1H), 6,35 (dd, J= 9,9, 2,3 Hz, 1H), 5,25-4,87 (m, 1H), 4,41 (ddd, J= 10,1, 6,4, 1,2 Hz, 2H), 4,11 (ddd, J= 10,0, 4,0, 1,1 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 96,4%; t_R 3,60 min.

Producto intermedio B14: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-fenil)-7-trifluorometil-[1,4]diazepan-1-carboxílico



Etapa 1: 2-(5-trifluorometil-[1,4]diazepan-1-il)benzaldehído

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 5-trifluorometil-[1,4]diazepano (1,17 g; 4,83 mmol; 1,2 eq.), carbonato de sodio decahidratado (2,13 g; 20,14 mmol; 5 eq.) y 2-fluoro-benzaldehído (500 mg; 4,03 mmol; 1 eq.) en DMSO (20 ml) y agua (20 ml) a 160°C durante 4 horas. Se diluyó la disolución con EA y se lavó la fase orgánica con agua (3x), luego salmuera (2x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 15% al 33% de EA en heptanos) produjo el compuesto del título (350 mg, 32%) como un aceite amarillo. HPLC (máx. de absorción) del 97,9%; t_R 5,23 min.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-formil-fenil)-7-trifluorometil-[1,4]diazepan-1-carboxílico

Se agitó una disolución de 2-(5-trifluorometil-[1,4]diazepan-1-il)-benzaldehído (350 mg; 1,29 mmol; 1 eq.), dicarbonato de di-terc-butilo (309 mg; 1,41 mmol; 1,1 eq.) y dimetil-piridin-4-il-amina (31 mg; 0,26 mmol; 0,2 eq.) en ACN a temperatura ambiente durante 2 horas, luego a 50°C durante 1 hora. Tras la concentración a vacío, la purificación mediante cromatografía en columna (del 5% al 25% en heptanos) produjo el compuesto del título (160 mg, 33%) como un aceite incoloro. HPLC (máx. de absorción) del 97,9%; t_R 5,23 min.

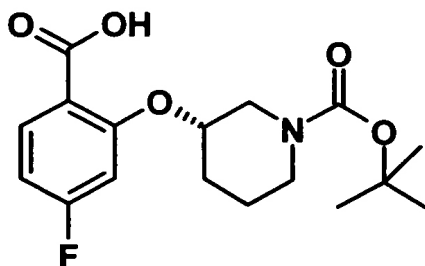
Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-fenil)-7-trifluorometil-[1,4]diazepan-1-carboxílico

Se añadió gota a gota una disolución de clorito de sodio (214 mg; 2,36 mmol; 5,5 eq.) y dihidrogenofosfato de sodio

- (186 mg; 1,55 mmol; 3,6 eq.) en agua (2 ml) a una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(2-formil-fenil)-7-trifluorometil-[1,4]diazepan-1-carboxílico (160 mg; 0,43 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró el 1,4-dioxano a vacío. Se diluyó la disolución acuosa con agua, el pH se hizo ácido con HCl 0,1 M y se extrajo con EA (2x). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (140 mg, 84%) como un sólido amarillo. UPLC/EM: (EM+) 389,2 ([M+H]⁺).

Producto intermedio B15: Éster terc-butílico del ácido (S)-3-(2-Carboxi-5-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico

Quiral



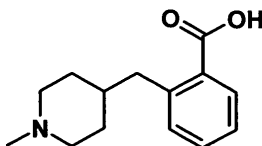
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (S)-3-(5-fluoro-2-formil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico

- 10 Se añadió tBuOK (434 mg; 3,87 mmol; 1,1 eq.) a una disolución de 2,4-difluorobenzaldehído (500 mg; 3,52 mmol; 1 eq.) y éster terc-butílico del ácido (S)-3-hidroxil-piperidin-1-carboxílico (779 mg; 3,87 mmol; 1,1 eq.) en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se diluyó la disolución con agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (heptanos/EA) produjo el compuesto del título (208 mg, 18%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 92,8%; t_R 4,46 min.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido (S)-3-(2-carboxi-5-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico

- 20 Se añadió gota a gota una disolución de clorito de sodio (320 mg; 3,54 mmol; 5,5 eq.) y dihidrogenofosfato de sodio (278 mg; 2,32 mmol; 3,6 eq.) en agua (2 ml) a una mezcla de 2-metil-2-buteno (0,64 ml) y éster terc-butílico del ácido (S)-3-(5-fluoro-2-formil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (208 mg; 0,64 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró el 1,4-dioxano a vacío. Se diluyó la disolución acuosa con agua y el pH se hizo ácido con 0,1 M HCl. Se extrajo la mezcla con DCM (2x) y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (202 mg, 93%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 94,3%; t_R 3,89 min. UPLC/EM: (EM-) 338,4 ([M-H]⁻).

25 Producto intermedio B16: Ácido 2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzoico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzoico

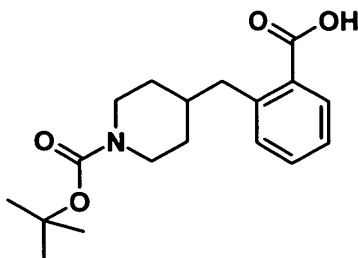
- 30 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzoico (del producto intermedio B12, etapa 1) (130 mg; 0,53 mmol; 1 eq.) y Pd/C al 10% (~50% de H₂O) (34 mg) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de H₂ (10 bar). Se eliminó mediante filtración el catalizador y se concentró la disolución a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (heptano/EA) produjo el compuesto del título (97 mg, 74%) como un sólido blanco. UPLC/EM: (EM+) 248,2 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Ácido 2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzoico

- 35 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzoico (97 mg; 0,39 mmol; 1 eq.) y NaOH 5 M (2 ml) en EtOH (3 ml) a 60°C durante 4 horas. Tras el enfriamiento, se neutralizó la disolución con HCl 1 M y se liofilizó produciendo el compuesto del título como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional.

HPLC (máx. de absorción) del 99,8% t_R 1,77 min. UPLC/EM: (EM+) 248,2 ([M+H]⁺).

Producto intermedio B17: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-bencil)-piperidin-1-carboxílico



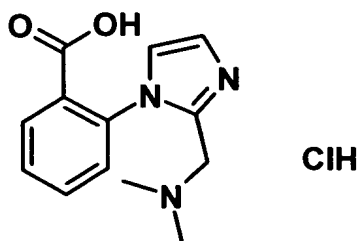
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-bencil)-piperidin-1-carboxílico

- 5 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-bencilideno)-piperidin-1-carboxílico (del producto intermedio B11, etapa 1) (350 mg; 1,06 mmol; 1 eq.) y Pd/C al 10% (~50% de H₂O) (67 mg) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de H₂ (10 bar). Se eliminó mediante filtración el catalizador y se concentró la disolución a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (heptano/EA) produjo el compuesto del título (330 mg, 94%) como un aceite incoloro. HPLC (máx. de absorción) del 97,4%; t_R 5,20 min.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-bencil)-piperidin-1-carboxílico

- 15 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-bencil)-piperidin-1-carboxílico (330 mg; 0,99 mmol; 1 eq.) y NaOH 1 M (2 ml; 2 mmol; 2 eq.) en EtOH (3 ml) a 60°C durante 16 horas. Se hizo el pH ácido con HCl 1 M y se extrajo la mezcla con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (295 mg, 93%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 99,8%; t_R 4,40 min. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11,17 (s, 1H), 8,07 (dd, J= 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,31 (td, J= 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 7,7, 1,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,98 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 2,62 (t, J= 12,7 Hz, 2H), 1,80-1,57 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,28-1,14 (m, 2H).

Producto intermedio B18: Clorhidrato del ácido 2-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-benzoico

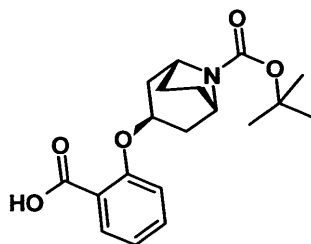


- 20
- Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-benzoico
- 25 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 2-fluoro-benzoico (200 mg; 1,19 mmol; 10 eq.), (1H-imidazol-2-ilmetil)-dimetil-amina (149 mg; 1,19 mmol; 1 eq.) y carbonato de cesio (775 mg; 2,38 mmol; 2 eq.) en DMSO (3 ml) a 120°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con EA, se lavó con agua (3x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (58 mg, 18%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 95,7%; t_R 1,80 min.

Etapa 2: Clorhidrato del ácido 2-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-benzoico

- 30 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 2-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-benzoico (58 mg; 0,21 mmol; 1 eq.) y NaOH 5 M (0,43 ml; 2,13 mmol; 10 eq.) en THF (2 ml) y EtOH (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces se concentró a vacío. Se añadió HCl 5 M y se concentró la disolución a vacío produciendo el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

Producto intermedio B19: Éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-(2-carboxi-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



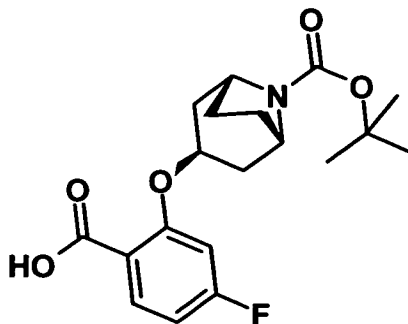
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-(2-ciano-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Se añadió tBuOK (1,43 g; 12,7 mmol; 2,2 eq.) a una disolución de 3-hidroxil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (2,63 g; 11,6 mmol; 2 eq.) en THF (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos tras lo cual se añadió gota a gota una disolución de 2-fluorobenzonitrilo (627 μ l; 5,78 mmol; 1 eq.) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se diluyó con agua y se extrajo con EA (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 10% al 25% de EA en heptano) produjo el compuesto del título (2 g, 97%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 99,3%; t_R 4,91 min. 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (dd, J= 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J= 8,6, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,07 (td, J= 7,5, 0,8 Hz, 1H), 4,93 (t, J= 4,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,22-2,00 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-(2-carboxi-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-(2-ciano-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1,85 g; 5,63 mmol; 1,00 eq.) en NaOH 5 M (10 ml) y etilenglicol (5 ml) a reflujo durante 6 horas. Se lavó la disolución con DCM (2x) y el pH se hizo ácido con HCl 5 M. Se extrajo la fase acuosa con EA (3x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se trituró el aceite resultante en ACN y se eliminó el precipitado mediante filtración produciendo el compuesto del título (110 mg, 6%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 97,2%; t_R 4,16 min. UPLC/EM: (EM-) 346,2 ([M-H]).

Producto intermedio B20: Éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-(2-carboxi-5-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

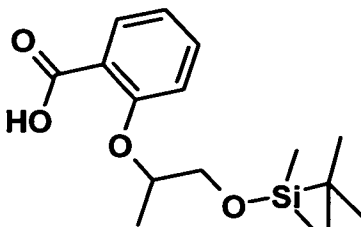
Se añadió tBuOK (1,63 g; 14,5 mmol; 1,1 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (1R,5S)-3-hidroxil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (3 g; 13,2 mmol; 1 eq.) en THF (7 ml) y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora tras lo cual se añadió gota a gota 1-bromo-2,4-difluoro-benceno (1,65 ml; 14,5 mmol; 1,1 eq.) manteniendo un reflujo suave. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 1,5 horas adicionales, entonces se diluyó con agua y se extrajo con MTBE (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA al 5% en ciclohexano) produjo el compuesto del título (4 g, 79%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 99,8%; t_R 5,91 min.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-(2-carboxi-5-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Se añadió una disolución 1,6 M de nBuLi en hexanos (1,72 ml; 2,75 ml; 1,1 eq.) a lo largo de 15 minutos a una disolución fría (-78°C) de éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1 g; 2,5 mmol; 1 eq.) en THF (15 ml) y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 minutos tras lo cual se burbujeó dióxido de carbono en la reacción. Se dejó que la mezcla de reacción

volviera a temperatura ambiente mientras se mantenía el burbujeo. Se añadió NH_4Cl ac. sat. Seguido por EA y HCl 0,1 M. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con EA. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La cristalización en heptano/EA produjo el compuesto del título (522 mg, 57%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 86,2%; t_R 4,36 min. UPLC/EM: (EM-) 364,3 ([M-H]⁻).

Producto intermedio B21: Ácido 2-[2-terc-butil-dimetil-silaniloxi]-1-metil-etoxi]-benzoico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(2-formil-fenoxi)-propiónico

Se agitó una mezcla de 2-hidroxil-benzaldehído (1 g; 8,19 mmol; 1 eq.), K_2CO_3 (3,4 g; 24,6 mmol; 3 eq.) y éster metílico del ácido 2-bromo-propiónico (3,42 g; 20,5 mmol; 2,5 eq.) en DMF (50 ml) a 120°C durante 45 minutos entonces se diluyó con EA. Se lavó la disolución con agua (3x), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 15% al 33% de EA en ciclohexano) produjo el compuesto del título (1,56 g, 91%) como un aceite incoloro. HPLC (máx. de absorción) del 96,3%; t_R 3,18 min.

Etapa 2: 2-(2-hidroximetil-fenoxi)-propan-1-ol

Se añadió borohidruro de litio (458 mg; 21 mmol; 3 eq.) a una disolución de éster metílico del ácido 2-(2-formilfenoxi)-propiónico (1,46 mg; 7 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (20 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la dilución con EA, se lavó la disolución con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (960 mg, 75%) como aceite incoloro. ¹H-RMN (DMSO- d_6) δ 7,37-7,32 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 1,0, 7,4 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,59-4,33 (m, 3H), 3,56-3,40 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Etapa 3: 2-(2-hidroxil-1-metil-etoxi)-benzaldehído

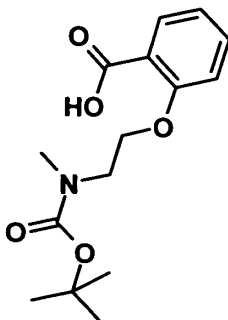
Se añadió dióxido de manganeso (4,02 g; 26,3 mmol; 5 eq.) a una disolución de 2-(2-hidroximetil-fenoxi)-propan-1-ol (960 mg; 5,3 mmol; 1 eq.) en DCM (50 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se filtró la suspensión a través de un tapón corto de Celite®. Se lavó la disolución con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (705 mg, 74%) como un aceite incoloro. UPLC/EM: (EM+) 181,1 ([M+H]⁺).

Etapa 4: 2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etoxi]-benzaldehído

Se añadió terc-butil-cloro-dimetil-silano (649 mg; 4,3 mmol; 1,1 eq.) a una disolución de 2-(2-hidroxil-1-metil-etoxi)-benzaldehído (705 mg; 3,91 mmol; 1 eq.), DIEA (867 μ l; 4,69 mmol; 1,2 eq.) y 1H-imidazol (27 mg; 0,39 mmol; 0,1 eq.) en 1,4-dioxano (20 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras la dilución con EA, se lavó la disolución con NH_4Cl ac. sat. (3x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 20% al 50% de EA en ciclohexano) produciendo el compuesto del título (690 mg, 60%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,47-10,33 (m, 1H), 7,72-7,55 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 4,8, 2,1 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,84 - 0,75 (m, 9H), 0,04-0,07 (m, 6H).

Etapa 5: Ácido 2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etoxi]-benzoico

Se añadió gota a gota una disolución de clorito de sodio (1,17 g; 12,9 mmol; 5,5 eq.) y dihidrogenofosfato de sodio (1,01 g; 8,44 mmol; 3,6 eq.) en agua (10 ml) a una mezcla de 2-metil-2-buteno (2 ml) y 2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etoxi]-benzaldehído (690 mg; 2,34 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Tras la dilución con EA, se lavó la disolución con HCl 1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (690 mg, 95%) como un sólido blanco. UPLC/EM: (EM-) 309,1 ([M-H]⁻).

Producto intermedio B22: Ácido 2-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-benzoicoEtapa 1: Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxil-etil)-metil-carbámico

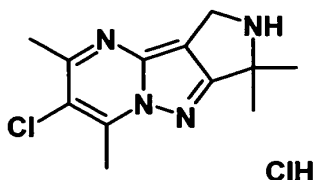
5 Se añadió una mezcla de 2-metilamino-etanol (2,5 g; 33,3 mmol; 1 eq.), dicarbonato de di-terc-butilo (7,99 g; 36,6 mmol; 1,1 eq.) y dimetil-piridin-4-il-amina (813 mg; 6,66 mmol; 0,2 eq.) en ACN (50 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la dilución con EA, se lavó la disolución con NH₄Cl ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 25% al 70% de EA en ciclohexano) produjo el compuesto del título (4 g, 62%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 4,70-4,61 (m, 1H), 3,46 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,80 (s a, 3H), 1,38 (s a, 9H).

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido [2-(2-formil-fenoxi)-etil]-metil-carbámico

10 Se añadió en porciones tBuOK (2,69 g; 24 mmol; 1,2 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (2-hidroxietil)-metil-carbámico (3,5 g; 20 mmol; 1 eq.) y 2-fluoro-benzaldehído (2,97 g; 24 mmol; 1,2 eq.) en 1,4-dioxano (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras la dilución con EA, se lavó la disolución con agua (2x), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 15% al 50% de EA en ciclohexano) produjo el compuesto del título (1,6 g, 29%) como un aceite incoloro. HPLC (máx. de absorción) del 89,3%; t_R 4,21 min.

Etapa 3: Ácido 2-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-benzoico

20 Se añadió gota a gota una disolución de clorito de sodio (2,85 g; 31,5 mmol; 5,5 eq.) y dihidrogenofosfato de sodio (2,47 g; 20,6 mmol; 3,6 eq.) en agua (25 ml) a una mezcla de 2-metil-2-buteno (5,7 ml) y éster terc-butílico del ácido [2-(2-formil-fenoxi)-etil]-metilcarbámico (1,6 g; 5,73 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Tras la dilución con EA, se lavó la disolución con HCl 1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (2,1 g, 93%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66-7,59 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,42 (m, 0H), 7,16-7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03-6,94 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 3,54-3,48 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,96-2,86 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 1,42-1,31 (m, 9H).

Producto intermedio A11: Clorhidrato de 6-cloro-1,1,5,7-tetrametil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopentafajindenoEtapa 1: Ácido 2-[(2-cianoetil)amino]-2-metilpropanoico

30 Se añadió acrilonitrilo (5,13 g, 96,9 mmol) a una disolución fría (0°C) de ácido 2-amino-2-metilpropanoico (10 g, 96,9 mmol) e hidróxido de sodio (3,9 g, 96,9 mmol) en agua (40 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió AcOH (6 ml) y se eliminó mediante filtración el precipitado. Se llevó el sólido a EtOH al 95% (50 ml) y se enfrió hasta 0°C durante 1 hora. Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con EtOH (25 ml) y se secó produciendo el compuesto del título (12 g, 80%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3,37 (s, 1H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,16 (s, 6H).

Etapa 2: Ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)(2-cianoetil)amino]-2-metilpropanoico

Se añadió una disolución al 40% de hidróxido de benciltrimetilamonio en MeOH (12,85 g, 76,8 mmol) a una disolución de ácido 2-[(2-cianoetil)amino]-2-metilpropanoico (12 g, 76,8 mmol) en acetonitrilo (700 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (33,6 g, 153,6 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días. Se eliminó el disolvente a vacío y se llevó el residuo a agua (200 ml). Se lavó la disolución acuosa con Et₂O (2x), se ajustó el pH a 3,5 con ácido cítrico y se extrajo con EA (2x). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (16,5 g, 84%) como un líquido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3,52 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,69 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 1,40-1,37 (m, 15H).

Etapa 3: 2-[(terc-Butoxicarbonil)(2-cianoetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo

Se añadió yoduro de metilo (12,5 ml, 193,2 mmol) a una mezcla de ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)(2-cianoetil)amino]-2-metilpropanoico (16,5 g, 64,4 mmol) y KHCO₃ (12,9 g, 193,2 mmol) en DMF (150 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la dilución con agua, se extrajo la disolución con una mezcla 1/1 de hexano/EA (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (16,5 g, 95%) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3,61-3,55 (m, 5H), 2,71 (t, J = 6,76 Hz, 2H), 1,42-1,36 (m, 15H).

Etapa 4: 4-Ciano-2,2-dimetil-3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió NaH (60%, 3 g; 73,2 mmol) a una disolución de 2-[(terc-butoxicarbonil)(2-cianoetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo (16,5 g, 61,0 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 4 horas, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua (200 ml) y se ajustó el pH a 3,5 con ácido cítrico. Se extrajo la disolución con EA (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (11,5 g, 79%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,24 (s, 1H), 4,02-3,98 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 15H).

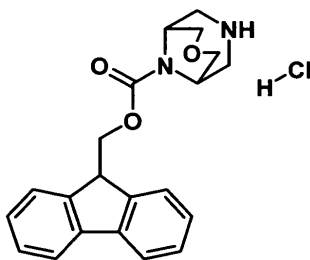
Etapa 5: 3-Amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo

Se añadió clorhidrato de hidrazina (4,95 g, 72,4 mmol) a una disolución de 4-ciano-2,2-dimetil-3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,5 g, 48,2 mmol) en EtOH (300 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 85°C durante 18 horas, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a EA (200 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (MeOH al 3% en EA) produjo el compuesto del título (5,5 g, 46%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,11-4,07 (m, 2H), 1,50-1,48 (m, 6H), 1,44-1,41 (m, 9H).

Etapa 6: Clorhidrato de 6-cloro-1,1,5,7-tetrametil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-6,6-dimetil-4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (500 mg; 1,98 mmol; 1 eq.) y 3-cloro-pentano-2,4-diona (226 µl; 1,98 mmol; 1,00 eq.) en AcOH (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora tras lo cual se añadió HCl ac. al 32% (584 µl; 5,94 mmol; 3 eq.). Se agitó la mezcla resultante durante 4 horas, entonces se vertió en iPrOH (6 ml). Se eliminó mediante filtración el precipitado formado y se secó produciendo el compuesto del título (388 mg, 68%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,74 (s, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 98,1%, t_R 1,97 min. UPLC/EM: (EM+) 234,1 ([M+H]⁺).

Producto intermedio D1: Éster 9H-fluoren-9-ilmetilico del ácido 3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico, sal de clorhidrato



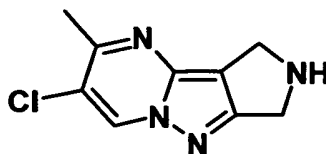
Etapa 1: Éster 9-(9H-fluoren-9-ilmetilico) y éster 7-terc-butílico del ácido 3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxílico

Se preparó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico (716 mg, 3,14 mmol, WuXy AppTech) y 9-fluorenilmetoxicarbonil-N-hidroxisuccinimida (1058 mg, 3,14 mmol) en THF anhidro (11 ml) y se agitó a TA durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío proporcionando un aceite amarillo. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano / EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (1,36 g, 93%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J= 7,3 Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,65-4,57 (m, 2H), 4,35-3,49 (m, 9H), 3,17-2,78 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 96,5%; t_R 5,07 min. UPLC/EM: (EM+) 451,4 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Clorhidrato del éster 9H-fluoren-9-ilmetilico del ácido 3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico

Se disolvió éster 9-(9H-fluoren-9-ilmetilico) del éster 7-terc-butílico del ácido 3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano-7,9-dicarboxílico (1,29 g, 2,76 mmol) en una disolución 4 N de HCl en 1,4-dioxano (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 1,5 horas, y entonces se concentró a vacío proporcionando un aceite incoloro. Se llevó el aceite con Et₂O (20 ml) y se produjo una precipitación. Se eliminó mediante filtración el precipitado, se lavó con Et₂O (2x) y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (1,06 g, 92%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 (d, J =7,3 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 7,4 Hz, 2H), 7,47-7,31 (m, 4H), 4,61-4,44 (m, 2H), 4,31 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 4,02-3,84 (m, 3H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,51-3,37 (m, 3H), 3,09-2,90 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 97,4%; t_R 2,94 min. UPLC/EM: (EM+) 351,3 ([M+H]⁺).

Producto intermedio A12: 6-cloro-5-metil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno



Etapa 1: 3-Cloro-4,4-dietoxi-butan-2-ona

Se añadió gota a gota una disolución de BF₃.Et₂O (9,35 ml; 108 mmol; 2 eq.) en DCM (100 ml) a -30°C a lo largo de 50 minutos a dietoximetoxi-etano (18 ml; 108 mmol; 2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 40 minutos adicionales, entonces se dejó que volviera a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras el enfriamiento hasta -78°C, se añadió gota a gota 1-cloro-propan-2-ona (4,3 ml; 54 mmol; 1 eq.) seguido por DIEA (28 ml; 162 mmol; 3 eq.) a una velocidad tal como para mantener la temperatura por debajo de -70°C. Se agitó la mezcla resultante a -70°C durante una hora, entonces se vertió en NaHCO₃ ac. sat. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂SO₄ diluido frío, luego agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío produciendo el compuesto del título (6 g, 48%) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 4,81 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 3,70-3,44 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,30-1,17 (m, 6H).

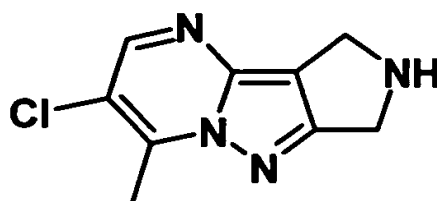
Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 6-cloro-5-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico

Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-amino-2,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (5,8 g; 25,9 mmol; 1 eq.) y 3-cloro-4,4-dietoxi-butan-2-ona (5,6 g; 25,9 mmol; 1 eq.) en AcOH (26 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. Se vertió el residuo en NaHCO₃ ac. sat. y se eliminó mediante filtración el precipitado formado y se secó. La purificación mediante cromatografía en columna (EA al 30% en heptano) produjo el compuesto del título (1,7 g, 22%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 4,62-4,54 (m, 4H), 2,60-2,57 (m, 3H), 1,48 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 97,0%, t_R 3,93 min. UPLC/EM: (EM+) 309,3 ([M+H]⁺).

Etapa 3: 6-Cloro-5-metil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

Se añadió una disolución al 32% de HCl (1,79 ml) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 6-cloro-5-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (1,70 g; 5,51 mmol; 1 eq.) en AcOH (5,8 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la disolución con DCM, se lavó con NaOH 1 M (2x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (900 mg, 78%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 4,09-3,98 (m, 4H), 3,70-3,53 (m, 1M), 2,55 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%, t_R 1,20 min. UPLC/EM: (EM+) 209,1 ([M+H]⁺).

Producto intermedio A13: 6-Cloro-7-metil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno



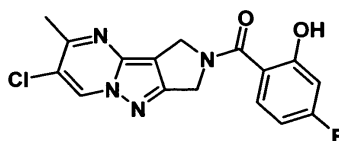
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 6-cloro-7-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico

Se aisló el compuesto del título durante la purificación del producto intermedio A12, etapa 2 (140 mg, 2%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 4,67-4,58 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 96,4%, t_R 4,13 min. UPLC/EM: (EM+) 309,2 ([M+H]⁺).

Etapa 2: 6-Cloro-7-metil-2,3-dihidro-1H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno

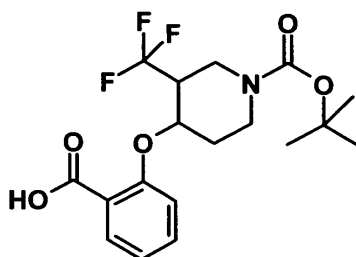
Se añadió una disolución al 32% de HCl (0,14 ml) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 6-cloro-7-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (140 mg; 0,44 mmol; 1 eq.) en AcOH (0,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la disolución con DCM, se lavó con NaOH 1 M (2x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (80 mg, 86%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 4,12-4,03 (m, 4H), 3,73-3,57 (m, 1H), 2,80 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,6%, t_R 1,33 min. UPLC/EM: (EM+) 209,1 ([M+H]⁺).

Producto intermedio Z7: (6-Cloro-5-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(4-fluoro-2-hidroxil-fenil)-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico y el producto intermedio A12. Tras la finalización, se añadió agua y se eliminó el precipitado mediante filtración y se secó produciendo el compuesto del título (400 mg, 79%) como un sólido beis. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,72-10,52 (m, 1H), 9,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 4,84-4,76 (m, 2H), 4,69-4,59 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,55 (s, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 98,4%, t_R 3,09 min. UPLC/EM: (EM+) 347,3 ([M+H]⁺).

Producto intermedio B23: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-fenoxi)-3-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico



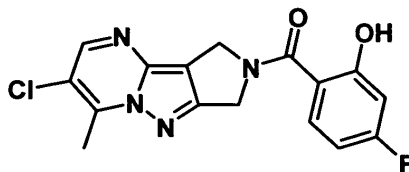
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico

Se añadió tBuOK (136 mg; 1,21 mmol; 1,5 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxil-3-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico (239 mg; 0,89 mmol; 1,1 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 15 minutos. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió 2-fluorobenzaldehído (100 mg; 0,81 mmol; 1 eq.) y se agitó la reacción a 50°C durante 30 minutos. Se diluyó la disolución con agua y se extrajo con EA (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 10% al 30% de EA en heptano) produjo el compuesto del título (181 mg, 60%) como aceite incoloro. HPLC (máx. de absorción) del 99,9%, t_R 5,02 min. UPLC/EM: (EM+) 274,2 ([M-(Boc)+H]⁺).

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-fenoxi)-3-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico

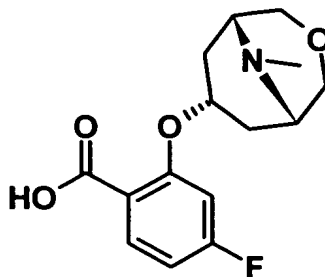
Se añadió gota a gota una disolución de clorito de sodio (219 mg; 2,42 mmol; 5 eq.) y dihidrogenofosfato de sodio (233 mg; 1,94 mmol; 4 eq.) en agua (1 ml) a una mezcla de 2-metil-2-buteno (1 ml) y éster terc-butílico del ácido 4-(2-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico (181 mg; 0,48 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró el 1,4-dioxano a vacío. Se diluyó la disolución acuosa con agua y el pH se hizo ácido con HCl 0,1 M. Se extrajo la mezcla con DCM (2x) y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (86 mg, 46%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 97,3%, t_R 4,39 min. UPLC/EM: (EM-) 388,3 ([M-H]).

10 Producto intermedio Z8: (6-Cloro-7-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[aj]inden-2-il)-(4-fluoro-2-hidroxil-fenil)-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A13 y ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico. Tras la finalización se añadió agua y se eliminó el precipitado mediante filtración y se secó produciendo el compuesto del título (110 mg, 62%) como un sólido beis. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 10,70-10,61 (m, 1H), 8,59 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 6,79-6,69 (m, 2H), 4,89-4,80 (m, 2H), 4,74-4,63 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,82 (s, 1H). UPLC/EM: (EM+) 347,3 ([M+H] $^+$).

Producto intermedio B24: Ácido 4-fluoro-2-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-iloxi)-benzoico



Etapas 1: (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-7-ol

20 Se añadió gota a gota una disolución 1 M de $LiAlH_4$ en THF (9,7 ml; 9,7 mmol; 1,5 eq.) a una disolución de 9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-7-ona (1 g; 6,44 mmol; 1 eq.) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo cual se añadió una disolución 1 M de $LiAlH_4$ en THF (3 ml; 3 mmol; 0,47 eq.). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (480 μ L) seguido por NaOH 1 M (480 μ L) y agua (1,44 ml). Se filtró la suspensión a través de un tapón corto de Celite® y se concentró la disolución a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 5% al 30% de MeOH en DCM) produjo el compuesto del título (806 mg, 80%) como un sólido blanco. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 5,66 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,13 - 3,87 (m, 3H), 3,74 (dt, J = 11,6, 0,9 Hz, 2H), 2,68- 2,63 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H), 1,57 (dq, J = 15,6, 1,3 Hz, 2H).

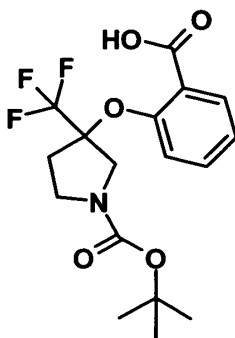
Etapas 2: (1R,5S,7S)-7-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)-9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano

30 Se añadió en porciones tBuOK (416 mg; 3,7 mmol; 1,1 eq.) a una disolución de (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-7-ol (530 mg; 3,4 mmol; 1 eq.) y 1-bromo-2,4-difluoro-benceno (765 μ L; 6,7 mmol; 2 eq.) en THF (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió tBuOK (416 mg; 3,7 mmol; 1,1 eq.) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 16 horas. Se añadió agua y se extrajo la disolución con EA (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA / heptano) produjo el compuesto del título (675 mg, 61%) como un aceite amarillo. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,58 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 8,8, 8,1, 2,8 Hz, 1H), 4,72 (quint, J = 6,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 11,0, 2,3 Hz, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 2,49-2,40 (s, 5H), 1,72-1,53 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 95,9%, t_R 2,45 min. UPLC/EM: (EM+) 330,2 y 332,2 ([M+H] $^+$).

40 Etapas 3: Sal de litio del ácido 4-fluoro-2-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-iloxi)-benzoico

- 5 Se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexanos (625 µl; 1 mmol; 1 eq.) a -78°C a lo largo de 10 minutos a una disolución de (1R,5S,7S)-7-(2-bromo-5-fluoro-fenoxi)-9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano (300 mg; 0,91 mmol; 1 eq.) en THF (3 ml) y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 minutos tras lo cual se burbujeó dióxido de carbono en la disolución. Se dejó que la disolución volviera a temperatura ambiente mientras se mantenía el burbujeo entonces se concentró a vacío produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. UPLC/EM: (EM+) 296,2 ([M+H]⁺).

Producto intermedio B25: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-carboxi-fenoxi)-3-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico



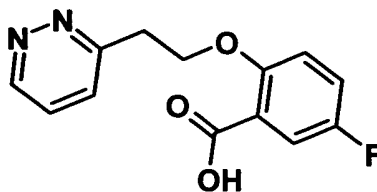
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico

- 10 Se añadió tBuOK (136 mg; 1,2 mmol; 1,5 eq.) a 10°C a una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-hidroxil-3-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico (247 mg; 0,97 mmol; 1,2 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos tras lo cual se añadió 2-fluoro-benzaldehído (100 mg; 0,81 mmol; 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 3 horas, luego se diluyó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EA (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM) produjo el compuesto del título (95 mg, 33%) como un aceite incoloro. HPLC (máx. de absorción) del 98,2%, t_R 4,87 min.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-carboxi-fenoxi)-3-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico

- 20 Se añadió gota a gota una disolución de clorito de sodio (120 mg; 1,32 mmol; 5 eq.) y dihidrogenofosfato de sodio (127 mg; 1,06 mmol; 4 eq.) en agua (2 ml) a una mezcla de 2-metil-2-buteno (0,25 ml) y éster terc-butílico del ácido 3-(2-formil-fenoxi)-3-trifluorometilpirrolidin-1-carboxílico (95 mg; 0,26 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró el 1,4-dioxano a vacío. Se diluyó la disolución acuosa con agua y el pH se hizo ácido con HCl 0,1 M. Se extrajo la mezcla con EA (2x) y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (100 mg, cuantitativo) como un aceite incoloro. HPLC (máx. de absorción) del 93,5%, t_R 4,22 min. UPLC/EM: (EM-) 374,3 ([M-H]⁻).

Producto intermedio B26: Ácido 5-fluoro-2-(2-piridazin-3-il-etoxi)-benzoico



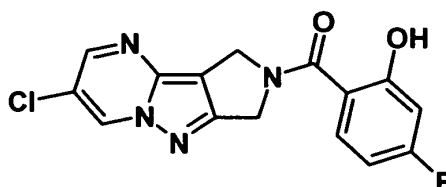
Etapa 1: Éster metílico del ácido 5-fluoro-2-(2-piridazin-3-il-etoxi)-benzoico

- 30 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de éster metílico del ácido 4-fluoro-2-hidroxil-benzoico y 2-piridazin-3-il-etanol. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 10% en heptano a EA) produjo el compuesto del título (60 mg, 23%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,12 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,77-7,63 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 2,84 min. UPLC/EM: (EM+) 277,2 ([M+H]⁺).

- 35 Etapa 2: Ácido 5-fluoro-2-(2-piridazin-3-il-etoxi)-benzoico

Se añadió NaOH (87 mg; 2,17 mmol; 10 eq.) a una disolución de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-(2-piridazin-3-il-etoxi)-benzoico (60 mg; 0,22 mmol; 1 eq.) en THF (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la disolución con agua acidificada con HCl 0,1 M y se extrajo con DCM (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (57 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. UPLC/EM: (EM+) 263,2 ([M+H]⁺).

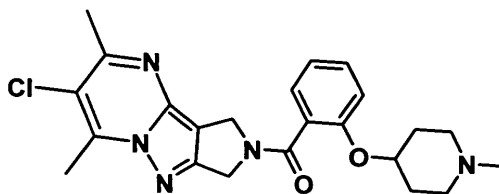
Producto intermedio Z9: (6-Coro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(4-fluoro-2-hidroxil-fenil)-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A4 y ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico. Tras la finalización, se añadió agua y se eliminó el precipitado mediante filtración y se secó produciendo el compuesto del título (480 mg, 66%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,88-10,29 (m, 1H), 9,60 (dd, J = 5,0, 2,3 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 4,88-4,81 (m, 2H), 4,72-4,63 (m, 2H). UPLC/EM: (EM+) 333,2 ([M+H]⁺).

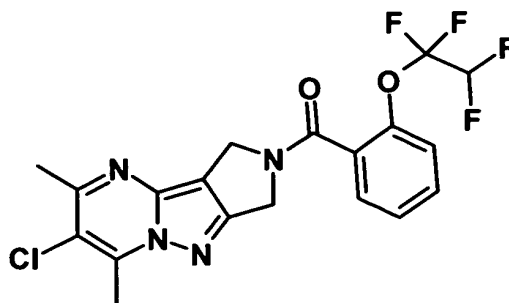
Preparación de los compuestos de fórmula (I)

Ejemplo 1: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

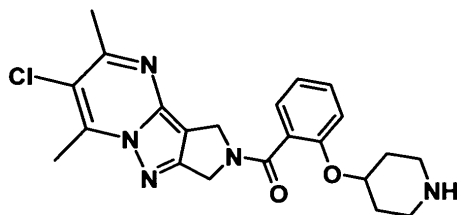


Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y clorhidrato del ácido 2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-benzoico. Tras la purificación mediante recristalización en ACN, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (72 mg, 42%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,39-7,32 (m, 2H), 7,07-6,95 (m, 2H), 5,02-5,01 (m, 2H), 4,67 (s a, 2H), 4,39 (s a, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,57-2,47 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,01-1,75 (m, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 99,2%; t_R 2,56 min. UPLC/EM: (EM+) 440,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoico. Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (59 mg, 23%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,66-7,58 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 2H), 6,73 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 2,84 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,9%, t_R 4,31 min. UPLC/EM: (EM+) 443,4 ([M+H]⁺), (EM-) 441,4 ([M-H]⁻). Punto de fusión: 184-186°C (ACN).

Ejemplo 3: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona**5 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]piperidin-1-carboxílico**

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y el producto intermedio B3. Tras el tratamiento final acuoso se obtuvo el compuesto del título en bruto (2,78 g) como un sólido amarillo pálido y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,40-7,33 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 2H), 5,00-4,99 (m, 2H), 4,65 (s a, 2H), 4,56-4,49 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 1,90-1,65 (m, 4H), 1,41 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 95,6%, t_R 4,39 min. UPLC/EM: (EM+) 426,4 ([M-Boc+2H]⁺).

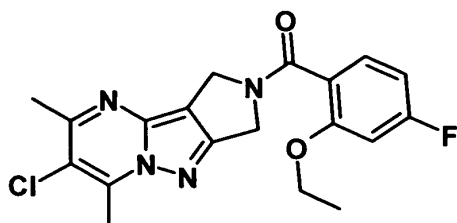
Etapa 2: (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (6,6 ml; 26,4 mmol; 5 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]piperidin-1-carboxílico (2,78 g; 5,28 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se concentró a vacío. Se separó el residuo entre DCM y Na₂CO₃ ac. sat. y se separaron las dos fases. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (1,78 g, 79%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,46-7,39 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,58-4,49 (m, 3H), 2,92-2,76 (m, 2H), 2,84 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,69-2,58 (m, 2H), 2,62 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 1,93-1,68 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 92,5%; t_R 2,69 min. UPLC/EM: (EM+) 426,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 4: [2-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

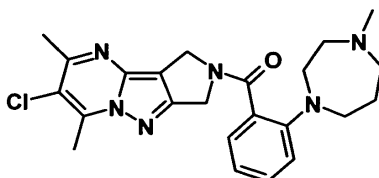
□

25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A1 y clorhidrato del ácido 2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-benzoico. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 31%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,45-7,34 (m, 2H), 7,13-6,99 (m, 2H), 5,00 (s, 0,7H), 4,97 (s, 1,3H), 4,76 (s, 1H), 4,62 (s, 1,3H), 4,59 (s, 0,7H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,78-2,77 (m, 5H), 2,72 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,27-2,23 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,5%; t_R 2,25 min. UPLC/EM: (EM+) 420,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-metanona

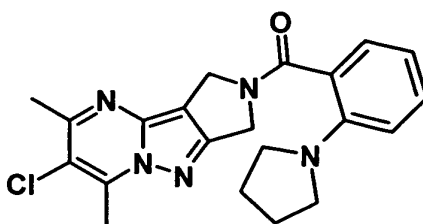
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y el producto intermedio B1. Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (135 mg, 60%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,39-7,31 (m, 1H), 7,06 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,14 (q, J= 6,9 Hz, 1H), 4,13 (q, J= 6,9 Hz, 1H), 2,83 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 1,24 (t, J= 6,9 Hz, 1,5H), 1,23 (t, J= 6,9 Hz, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,2%, t_R 4,05 min. UPLC/EM: (EM+) 389,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 6: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-metanona



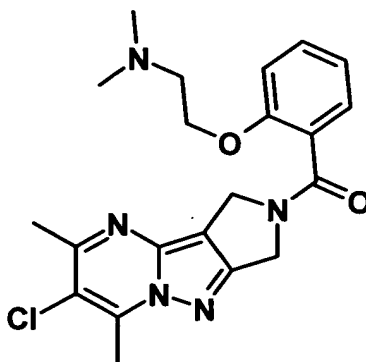
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y clorhidrato del ácido 2-(4-metilperhidro-1,4-diazepin-1-il)benzoico hemihidratado. Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (45 mg, 31%). HPLC (máx. de absorción) del 95,6%, t_R 2,74 min. UPLC/EM: (EM+) 439,4 ([M+H]⁺), (EM-) 437,5 ([M-H]⁻).

Ejemplo 7: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopentariinden-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-fenil)-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 2-(pirrolidin-1-il)benzoico (Ukrorgsynthesis Ltd.), y ha precipitado de la mezcla de reacción. Tras la filtración, lavando dos veces con DMF y purificando mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (15 mg, 7%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,31-7,16 (m, 2H), 6,80-6,68 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,78-4,63 (m, 1H), 4,55-4,38 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 2H), 3,19-3,06 (m, 2H), 2,83 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 1,90-1,75 (m, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 99,3%, t_R 3,65 min. UPLC/EM: (EM+) 396,4 ([M+H]⁺).

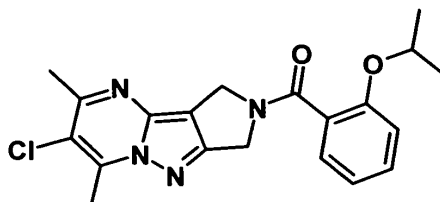
Ejemplo 8: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y clorhidrato del ácido 2-[2-(dimetilamino)etoxi]benzoico (Enamine). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/EtOH/NH₃ acuoso), seguido por cristalización (MIBK), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (542 mg, 34%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,42-7,31 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 1H),

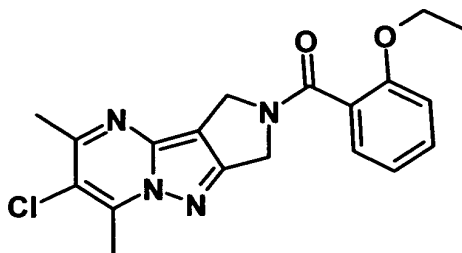
7,00-6,91 (m, 1H), 5,01-4,96 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,17 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,91 (s, 1,8H), 2,85 (s, 1,2H), 2,72 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,69 (s, 1,2H), 2,61 (s, 1,8H), 2,26 (s, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 99,4%, t_R 2,69 min. UPLC/EM: (EM+) 414,4 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 156-159°C (MIBK). Análisis elemental (C₂₁H₂₄ClN₅O₂): calculado: C al 60,94%, H al 5,84%, N al 16,92%; hallado: C al 60,85%, H al 5,94%, N al 16,75%.

5 **Ejemplo 9: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-isopropoxi-fenil)-metanona**



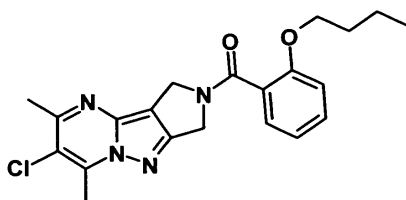
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 2-isopropoxibenzoico (Ukrorgsynthesis Ltd.). Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo beis pálido (44 mg, 35%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,46-7,38 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,14 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 2,83 (s, 1,5H), 2,79 (s, 1,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 1,21 (d, J= 6,0 Hz, 3H), 1,20 (d, J= 6,0 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,0%, t_R 4,17 min. UPLC/EM: (EM+) 385,1 ([M+H]⁺), (EM-) 383,1 ([M-H]⁻).

10 **Ejemplo 10: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-etoxi-fenil)-metanona**



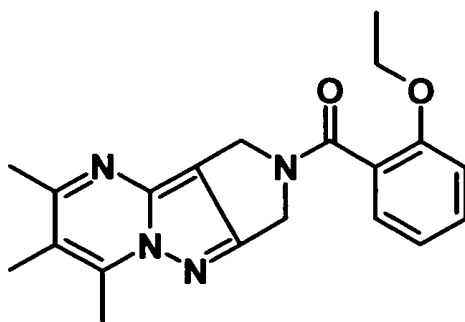
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 2-etoxibenzoico. Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (184 mg, 66%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,47-7,39 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,13 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,13 (q, J= 6,9 Hz, 1H), 4,12 (q, J= 6,9 Hz, 1H), 2,82 (s, 1,5H), 2,78 (s, 1,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 1,24 (t, J= 6,9 Hz, 1,5H), 1,23 (t, J= 6,9 Hz, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 98,6%, t_R 3,87 min. UPLC/EM: (EM+) 371,0 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 164-167°C (ACN).

15 **Ejemplo 11: (2-Butoxi-fenil)-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona**



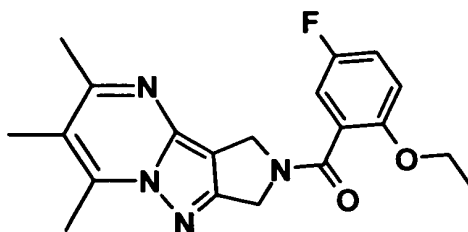
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 2-butoxibenzoico. Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (142 mg, 61%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,47-7,39 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,14 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,05 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 4,04 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 2,83 (s, 1,5H), 2,79 (s, 1,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,77 (t, J= 7,3 Hz, 1,5H), 0,75 (t, J= 7,3 Hz, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,1%, t_R 4,55 min. UPLC/EM: (EM+) 399,4 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 167-169°C (ACN).

25 **Ejemplo 12: (2-Etoxi-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona**



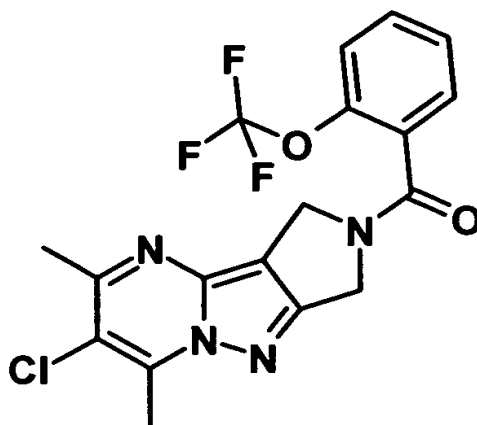
5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-etoxibenzoico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de éter de petróleo/EA, 50/50 a EA) se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg, 38%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,39-7,28 (m, 2H), 7,01-6,88 (m, 2H), 5,10-4,95 (m, 2H), 4,68-4,60 (m, 2H), 4,16-4,06 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 3H), 2,54-2,48 (m, 3H), 2,26 (m, 3H), 1,35-1,19 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 95,3%; t_R 3,22 min. UPLC/EM: (EM+) 351,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13: (2-Etoxi-5-fluoro-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

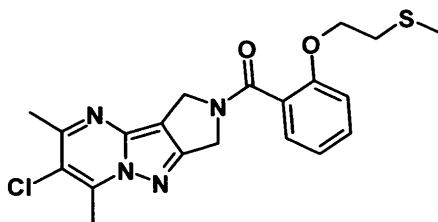


10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-etoxi-5-fluorobenzoico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de éter de petróleo/EA, 50/50 a EA), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (82 mg, 70%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,04-6,95 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 2H), 4,63-4,55 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 3H), 2,51-2,45 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,25-1,16 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 96,7%; t_R 3,77 min. UPLC/EM: (EM+) 369,2 ([M+H]⁺).

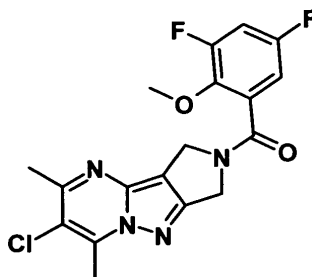
Ejemplo 14: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-trifluorometoxifenil)metanona



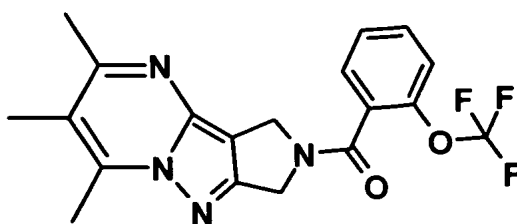
20 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 2-(trifluorometoxi)benzoico. Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (97 mg, 41%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,71-7,61 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 2,84 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 4,25 min. UPLC/EM: (EM+) 411,0 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 179-181°C (ACN).

Ejemplo 15: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-metilsulfanil-etoxi)-fenil]-metanona

5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 2-(2-metilsulfanil-etoxi)-benzoico (Ukrorgsynthesis Ltd.). Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (325 mg, 81%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,48-7,41 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,16 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,24 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 2,83 (s, 1,5H), 2,79 (s, 1,5H), 2,77 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 2,76 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 2,61 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,4%, t_R 4,02 min. UPLC/EM: (EM+) 417,3 ([M+H]⁺), (EM-) 415,5 ([M-H]⁻). Punto de fusión: 183-185°C (ACN).

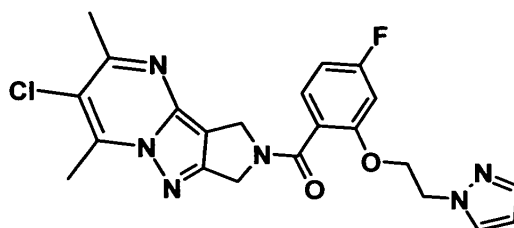
Ejemplo 16: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(3,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-metanona

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 3,5-difluoro-2-metoxibenzoico (JRD Fluorochemicals Ltd.). Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo beis pálido (80 mg, 35%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,54-7,45 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,84 (t, J= 1,3 Hz, 3H), 2,84 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 98,7%, t_R 3,99 min. UPLC/EM: (EM+) 393,4 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 185-187°C (ACN).

Ejemplo 17: (2-trifluorometoxi-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

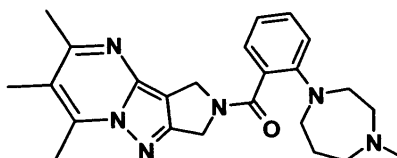
25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-(trifluorometoxi)benzoico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de éter de petróleo/EA, 50/50 a EA) se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (30 mg, 37%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,53-7,46 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 2H), 5,06-5,01 (m, 2H), 4,65-4,58 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 3H), 2,59-2,58 (m, 3H), 2,32 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 94,6%; t_R 4,02 min. UPLC/EM: (EM+) 391,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-pirazol-1-il-etoxi)-fenil]-metanona



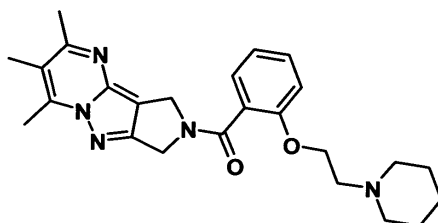
Se agitó una mezcla del producto intermedio Z2 (100 mg; 0,28 mmol; 1 eq.), 1-(2-bromoetil)-1H-pirazol (97 mg; 0,55 mmol; 2 eq.) y K_2CO_3 (115 mg; 0,83 mmol; 3 eq.) en DMF (2,5 ml) a 150°C durante 20 min (calentamiento con MW). Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (24 mg, 19%) como un sólido blanquecino. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,33-7,19 (m, 3H), 6,78-6,71 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 5,63-5,61 (m, 1H), 4,96 (s, 0,7H), 4,94 (s, 1,3H), 4,49-4,45 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,23 (s, 1,3H), 4,19 (s, 0,7H), 2,93 (s, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,63 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 96,3%; t_R 3,31 min. UPLC/EM: (EM+) 455,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19: [2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



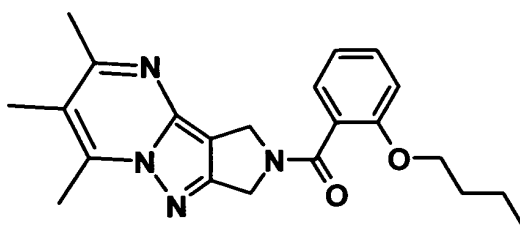
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A1 y clorhidrato del ácido 2-(4-metilperhidro-1,4-diazepin-1-il)benzoico hemihidratado. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino (80 mg, 46%). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,35-7,27 (m, 2H), 6,99-6,89 (m, 2H), 5,10-4,77 (m, 3H), 4,52-4,28 (m, 1H), 3,57-3,39 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,70-2,58 (m, 4H), 2,59 (s, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 6H), 1,97-1,87 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 96,2%; t_R 2,25 min. UPLC/EM: (EM+) 419,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 20: [2-(2-Piperidin-1-il-etoxil)-fenil]-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



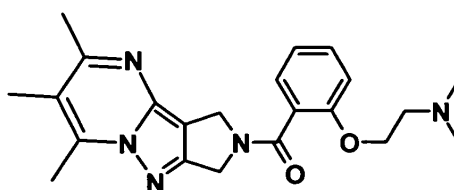
Se añadió el producto intermedio Z1 (100 mg; 0,31 mmol; 1 eq.) a una suspensión de NaH (60% en aceite, 17,6 mg; 0,4 mmol; 1,3 eq.) en THF (3 ml) y DMF (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos tras lo cual se añadió clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidina (86 mg; 0,47 mmol; 1,5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 7 días, tiempo durante el cual se hicieron varias adiciones de NaH y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidina. Se separó la mezcla de reacción entre agua y DCM y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (66 mg, 49%) como un sólido blanco. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,40-7,31 (m, 2H), 7,05-6,92 (m, 2H), 5,01 (s, 0,7H), 4,98 (s, 1,3H), 4,65 (s, 2H), 4,17-4,14 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,75-2,69 (m, 3H), 2,59 (s, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 1,59-1,26 (m, 8H). HPLC (máx. de absorción) del 98,4%; t_R 2,33 min. UPLC/EM: (EM+) 434,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 21: (2-Butoxi-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



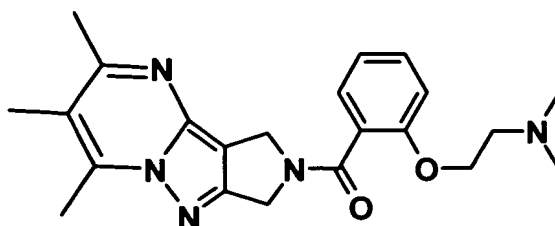
5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-butoxi-benzoico. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (77 mg, 49%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,40-7,31 (m, 2H), 7,04-6,92 (m, 2H), 5,02 (s, 0,7H), 5,00 (s, 1,3H), 4,63 (s a, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,8%; t_R 3,74 min. UPLC/EM: (EM⁺) 379,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 22: [2-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno-2-il)-metanona



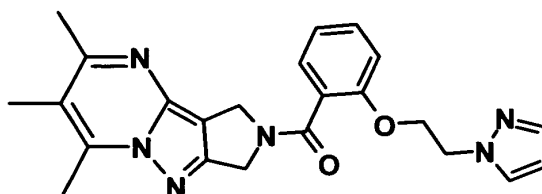
10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-[2-(dimetilamino)etoxi]benzoico. Tras la purificación mediante cristalización (DCM/Et₂O), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino (110 mg, 21%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,47-7,39 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,14 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,56 (s a, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,12 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 2,72 (s, 1,5H), 2,68 (s, 1,5H), 2,55-2,50 (m, 3,5H), 2,45 (s, 1,5H), 2,26 (s, 1,5H), 2,25 (s, 1,5H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,1%; t_R 2,22 min. UPLC/EM: (EM⁺) 394,2 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 148-150°C (DCM/Et₂O).

Ejemplo 23: Éster 2-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno-2-carbonil)-fenílico del ácido acético



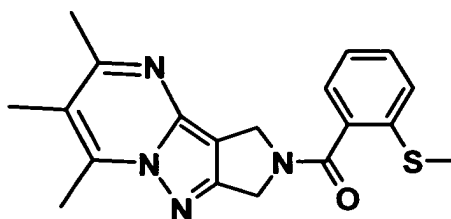
20 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido acetilsalicílico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de éter de petróleo/EA, 50/50 a EA) se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 66%). ¹H-RMN (DMSO) δ 7,66-7,49 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,58-4,54 (m, 2H), 2,71 (s, 1,5H), 2,68 (s, 1,5H), 2,52 (s, 1,5H), 2,45 (s, 1,5H), 2,27 (s, 1,5H), 2,25 (s, 1,5H), 2,17 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 89,1%; t_R 3,27 min. UPLC/EM: (EM⁺) 365,15 ([M+H]⁺).

Ejemplo 24: [2-(2-Pirazol-1-il-etoxi)-fenil]-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]indeno-2-il)-metanona



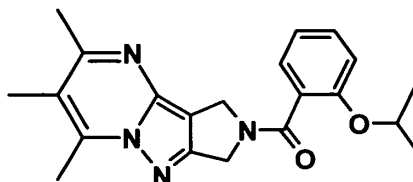
Se agitó una mezcla de producto intermedio Z1 (100 mg; 0,31 mmol; 1 eq.), 1-(2-bromoetil)-1H-pirazol (81 mg; 0,47 mmol; 1,5 eq.) y K_2CO_3 (129 mg; 0,93 mmol; 3 eq.) en DMF (2,5 ml) a 140°C durante 40 minutos (calentamiento con MW). Se añadió 1-(2-bromoetil)-1H-pirazol (54,3 mg; 0,31 mmol; 1 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a 140°C durante 20 minutos adicionales (calentamiento con MW). Se separó la mezcla de reacción entre DCM y agua y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (46 mg, 36%) como un sólido blanco. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,38-7,27 (m, 3,3H), 7,20-7,19 (m, 0,7H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 5,63-5,62 (m, 0,7H), 5,61-5,59 (m, 0,3H), 5,00 (s, 0,7H), 4,97 (s, 1,3H), 4,48-4,45 (m, 2H), 4,37-4,34 (m, 2H), 4,26 (s, 1,3H), 4,22 (s, 0,7H), 2,80 (s, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,32 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 90,6%; t_R 2,69 min. UPLC/EM: (EM+) 417,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 25: (2-Metilsulfanil-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



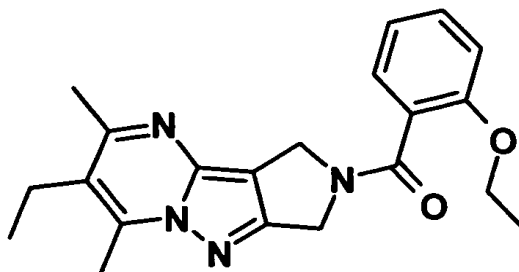
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-(metiltio)benzoico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de éter de petróleo/EA, 50/50 a EA) se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 42%). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,38-7,20 (m, 4H), 5,04-5,02 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,52-2,45 (m, 5H). HPLC (máx. de absorción) del 94,0%; t_R 3,56 min. UPLC/EM: (EM+) 353,14 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 26: (2-Isopropoxi-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



Se agitó una mezcla de producto intermedio Z1 (50 mg; 0,15 mmol; 1 eq.), 2-yodopropano (77 mg; 0,45 mmol; 3 eq.) y K_2CO_3 (62 mg; 0,45 mmol; 3 eq.) en DMF (2,5 ml) a 140°C durante 20 minutos (calentamiento con MW). Se separó la mezcla de reacción entre DCM y agua y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (3,7 mg, 7%) como un sólido marrón. HPLC (máx. de absorción) del 99,0%; t_R 3,89 min. UPLC/EM: (EM+) 365,1 ($[M+H]^+$).

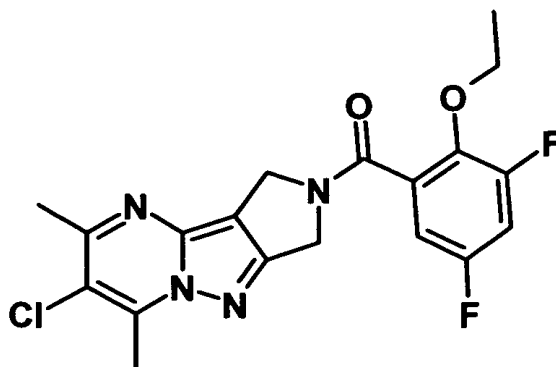
Ejemplo 27: (2-Etoxi-fenil)-(6-etil-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



Se añadió T3P (50% en DMF) (0,18 ml; 0,62 mmol; 1,3 eq.) a una disolución de producto intermedio A2 (100 mg; 0,46 mmol; 1 eq.), ácido 2-(etoxi)benzoico (85 mg; 0,51 mmol; 1,1 eq.) y DIEA (243 μ l; 1,43 mmol; 3,1 eq.) en DCE (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la disolución con DCM y se lavó sucesivamente con NH_4Cl ac. sat., $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA) produjo el compuesto del título (105 mg, 63%) como

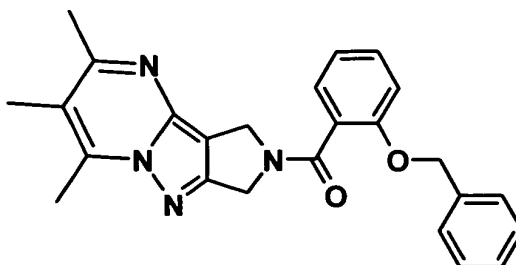
una espuma blanca. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,47-7,39 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,52 (s a, 1H), 4,47 (s a, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 2,76-2,65 (m, 5H), 2,57 (s, 1,5H), 2,51 (s, 1,5H), 1,26-1,19 (m, 3H), 1,16-1,08 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,6%; t_R 3,59 min. UPLC/EM: (EM+) 365,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5 **Ejemplo 28: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-etoxi-3,5-difluoro-fenil)-metanona**



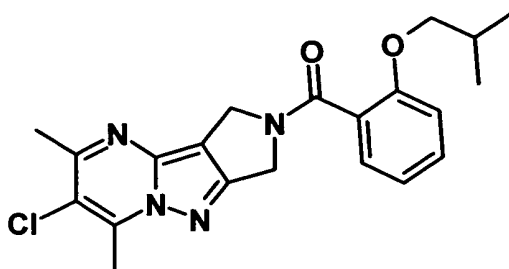
10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y el producto intermedio B2. Tras la purificación mediante cristalización ($\text{ACN}/i\text{Pr}_2\text{O}$), se obtuvo el compuesto del título como un polvo beis pálido (60 mg, 25%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,54-7,44 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,84 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,9%; t_R 4,32 min. UPLC/EM: (EM+) 407,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (EM-) 405,4 ($[\text{M}-\text{H}]^-$). Punto de fusión: 153-155°C ($\text{ACN}/i\text{Pr}_2\text{O}$).

Ejemplo 29: (2-Benciloxi-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



15
20 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-benciloxibenzoico. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino (76 mg, 44%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,39-7,32 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,07-6,99 (m, 2H), 5,15 (s, 0,7H), 5,14 (s, 1,3H), 5,04 (s, 0,7H), 5,01 (s, 1,3H), 4,64 (s, 1,3H), 4,63 (s, 0,7H), 2,77 (s, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,29 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%; t_R 3,69 min. UPLC/EM: (EM+) 419,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

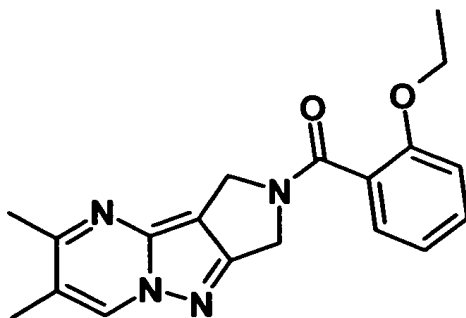
Ejemplo 30: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-isobutoxi-fenil)-metanona



25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 2-(2-metilpropoxi)benzoico (Enamine Ltd.). Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (192 mg, 83%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,47-7,36 (m, 1H),

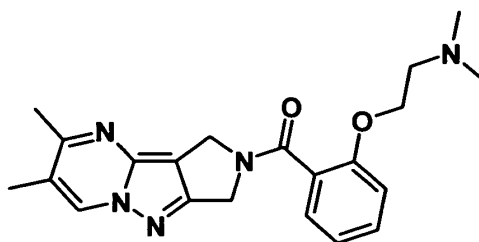
7,32-7,27 (m, 1H), 7,12 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,82 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 2,83 (s, 1,5H), 2,79 (s, 1,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 1,98-1,83 (m, 1H), 0,83 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 0,82 (d, J= 6,7 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,7%, t_R 4,56 min. UPLC/EM: (EM+) 399,4 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 184-187°C (ACN).

5 **Ejemplo 31: (5,6-Dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-etoxi-fenil)-metanona**



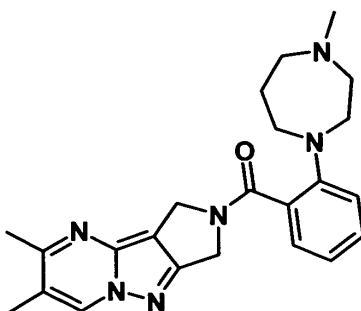
10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A7 y ácido 2-etoxibenzoico. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg, 36%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,40 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 4,83-4,82 (m, 2H), 4,55-4,51 (m, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 2,70 (s, 1,5H), 2,67 (s, 1,5H), 2,33 (s, 1,5H), 2,32 (s, 1,5H), 1,26-1,20 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 96,2%; t_R 3,02 min. UPLC/EM: (EM+) 337,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 32: [2-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-(5,6-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A7 y ácido 2-[2-(dimetilamino)etoxi]benzoico. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (80 mg, 61%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,40 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 4,80-4,39 (m, 2H), 4,59 (s a, 2H), 4,13 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 2,71 (s, 1,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,34 (s, 1,5H), 2,32 (s, 1,5H), 2,07 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 94,8%; t_R 2,02 min. UPLC/EM: (EM+) 380,2 ([M+H]⁺).

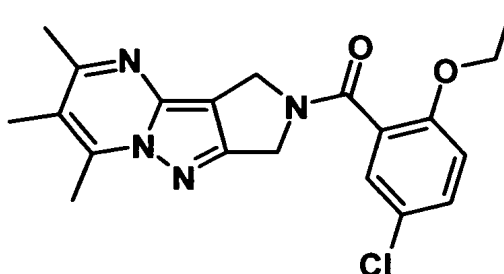
Ejemplo 33: (5,6-Dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-metanona



25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A7 y clorhidrato del ácido 2-(4-metilperhidro-1,4-diazepin-1-il)benzoico. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas, se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón pálido (42 mg, 45%).

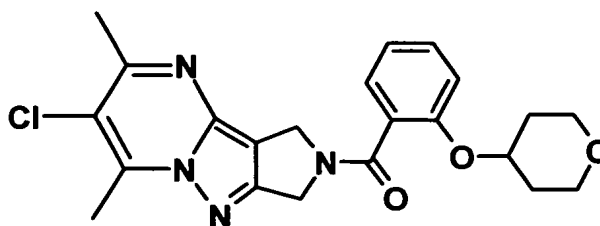
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,90-4,67 (m, 3H), 4,44-4,24 (m, 1H), 3,40-3,21 (m, 6H), 2,71 (s, 1,5H), 2,67 (s, 1,5H), 2,45-2,32 (m, 5H), 2,09 (s, 1,5H), 2,08 (s, 1,5H), 1,81-1,72 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 96,8%; t_R 2,11 min. UPLC/EM: (EM+) 405,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5 **Ejemplo 34: (5-Cloro-2-etoxi-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona**



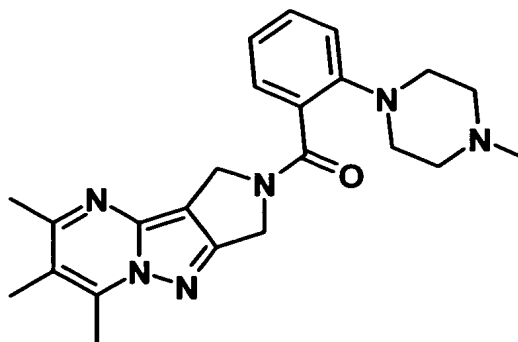
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A1 y ácido 5-cloro-2-etoxi-benzoico (Ukrorgsynthesis Ltd.), y ha precipitado de la reacción mezcla. Tras la filtración y suspensión en ACN caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (40 mg, 29%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,50-7,44 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,13 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,12 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,72 (s, 1,5H), 2,69 (s, 1,5H), 2,52 (s, 1,5H), 2,46 (s, 1,5H), 2,27 (s, 1,5H), 2,26 (s, 1,5H), 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 1,5H), 1,22 (t, $J = 6,9$ Hz, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,5%, t_R 3,66 min. UPLC/EM: (EM+) 385,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15 **Ejemplo 35: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-metanona**



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)benzoico y ha precipitado de la mezcla de reacción. Tras la filtración y secado, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beis (138 mg, 84%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,40-7,33 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 2H), 5,02-5,01 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,58-4,50 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,56-3,49 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 98,8%; t_R 3,42 min. UPLC/EM: (EM+) 427,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

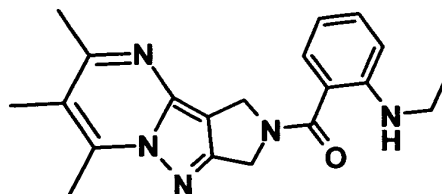
25 **Ejemplo 36: [2-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona**



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/acetona), seguido por cristalización (EtOH), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco

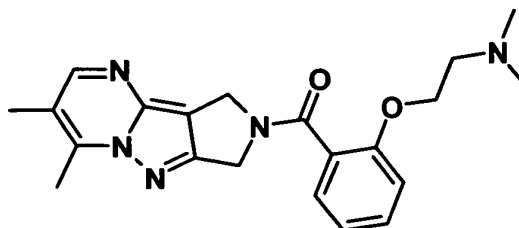
(10 mg, 6%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,45-7,37 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 4,97-4,65 (m a, 3H), 4,27 (s a, 1H), 3,16 (s a, 2H), 2,89 (s a, 2H), 2,73 (s, 1,5H), 2,69 (s, 1,5H), 2,53 (s, 1,5H), 2,46 (s, 1,5H), 2,31-2,20 (m, 7H), 2,03 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 96,7%; t_R 2,25 min. UPLC/EM: (EM+) 405,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5 **Ejemplo 37: (2-Etilamino-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona**



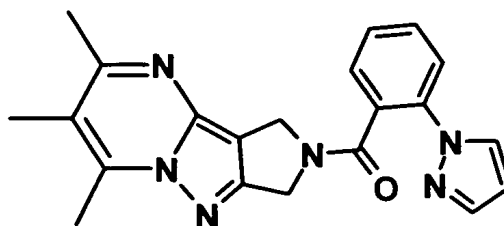
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-etilaminobenzoico. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 25%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,33-7,26 (m, 2H), 6,78-6,67 (m, 2H), 5,05-4,85 (m, 4H), 3,16 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,78 (s a, 3H), 2,55 (s a, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,26 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 91,6%; t_R 3,02 min. UPLC/EM: (EM+) 350,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 38: [2-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-(6,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



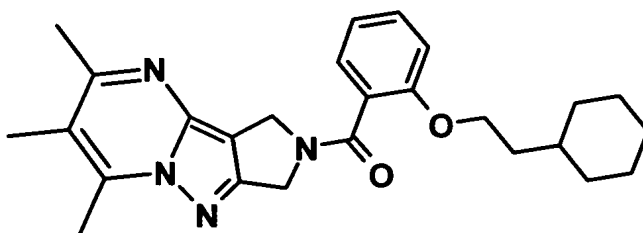
15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A6 y ácido 2-[2-(dimetilamino)etoxi]benzoico. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (80 mg, 70%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,86 (s, 0,5H), 8,85 (s, 0,5H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,54-4,50 (m, 2H), 4,13 (t, $J=4,5$ Hz, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,48 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,24 (s a, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 95,6%; t_R 1,95 min. UPLC/EM: (EM+) 380,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 39: (2-Pirazol-1-il-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



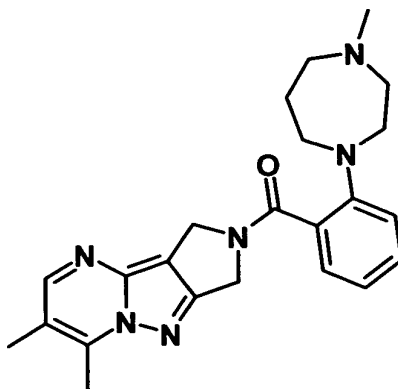
25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-(1H-pirazol-1-il)benzoico. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (91 mg, 49%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,91-7,89 (m, 1H), 7,68-7,40 (m, 5H), 6,38-6,36 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,37 (s, 1,3H), 4,31 (s, 0,7H), 2,74 (s, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,27 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,4%; t_R 2,81 min. UPLC/EM: (EM+) 373,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

30 **Ejemplo 40: [2-(2-Ciclohexil-etoxi)-fenil]-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona**



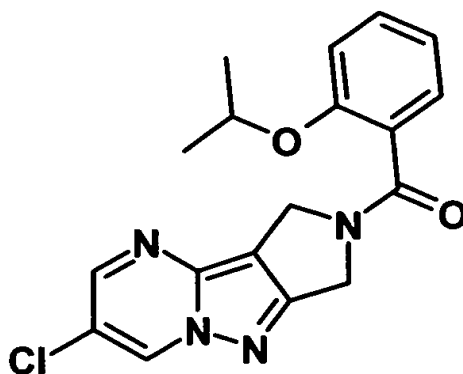
Se agitó una mezcla de producto intermedio Z1 (100 mg; 0,31 mmol; 1 eq.), (2-bromoetil)ciclohexano, (74 μ l; 0,47 mmol; 1,5 eq.) y K_2CO_3 (129 mg; 0,93 mmol; 3 eq.) en DMF (2,5 ml) a 140°C durante 20 minutos (calentamiento con MW). Se separó la mezcla de reacción entre DCM y agua y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (93 mg, 69%) como un sólido blanco. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,04-6,91 (m, 2H), 5,02 (s, 0,7H), 5,00 (s, 1,3H), 4,62 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 1,65-1,28 (m, 8H), 1,00-0,79 (m, 5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,6%; t_R 4,46 min. UPLC/EM: (EM+) 433,4 ([M+H]⁺).

10 **Ejemplo 41: (6,7-Dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-metanona**



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A6 y clorhidrato del ácido 2-(4-metilperhidro-1,4-diazepin-1-il)benzoico hemihidratado. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas, se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón pálido (19 mg, 31%). 1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,88 (m, 0,5H), 8,85 (m, 0,5H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,79-4,64 (m, 3H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 6H), 2,50-2,43 (m, 3H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,25-2,24 (m, 3H), 2,09 (s, 1,5H), 2,08 (s, 1,5H), 1,80-1,73 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 98,2%; t_R 2,06 min. UPLC/EM: (EM+) 405,5 ([M+H]⁺).

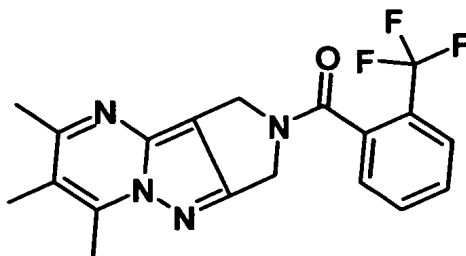
20 **Ejemplo 42: (6-Cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-isopropoxi-fenil)-metanona**



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A4 y ácido 2-isopropoxibenzoico (Ukrorgsynthesis Ltd.). Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (49 mg, 27%). 1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 9,59 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 9,56 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 8,62 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 8,57 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 7,46-7,38 (m, 1H),

7,32-7,26 (m, 1H), 7,15 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 2H), 4,74-4,61 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 1,21 (d, J= 6,0 Hz, 3H), 1,20 (d, J= 6,0 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 3,65 min. UPLC/EM: (EM+) 357,0 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 160°C-161°C (ACN).

Ejemplo 43: (2-Trifluorometil-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



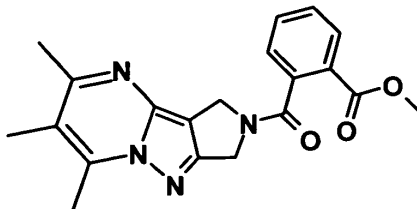
5

Se añadió T3P (el 50% en DMF) (0,18 ml; 0,62 mmol; 3 eq.) a una disolución de producto intermedio A1 (50 mg; 0,21 mmol; 1 eq.), ácido 2-trifluorometil-benzoico (43 mg; 0,23 mmol; 1,1 eq.) y DIEA (109 μ l; 0,64 mmol; 3,1 eq.) en DCE y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la disolución con DCM y se lavó sucesivamente con NH₄Cl ac. sat., NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA) produjo el compuesto del título (35 mg, 45%) como una espuma blanca. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,92-7,77 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 4,86-4,81 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 2,73 (s, 1,6H), 2,68 (s, 1,4H), 2,53 (s, 1,4H), 2,46 (s, 1,6H), 2,27 (s, 1,4H), 2,26 (s, 1,6H). HPLC (máx. de absorción) del 97,3%, t_R 3,45 min. UPLC/EM: (EM+) 375,4 ([M+H]⁺).

10

15

Ejemplo 44: Éster metílico del ácido 2-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-benzoico

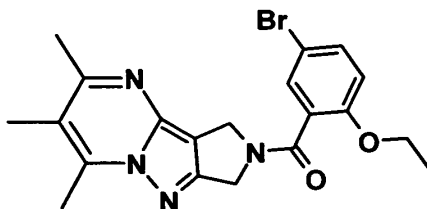


20

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ftalato de monometilo. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (de éter de petróleo/EA, 50/50 a EA), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (203 mg, 66%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,63-7,38 (m, 3H), 5,02-5,00 (m, 2H), 4,45-4,42 (m, 2H), 3,80-3,65 (m, 3H), 2,72-2,65 (s, 3H), 2,53-2,44 (s, 3H), 2,25-2,24 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 91,8%; t_R 3,20 min. UPLC/EM: (EM+) 365,2 ([M+H]⁺).

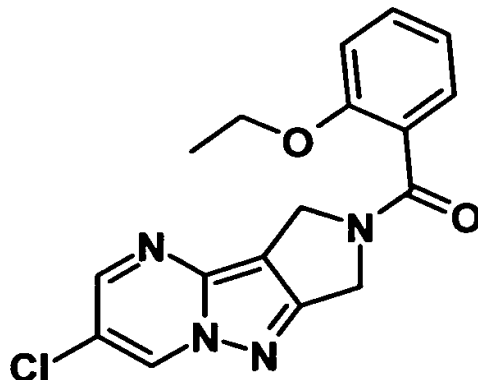
25

Ejemplo 45: (5-Bromo-2-etoxi-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

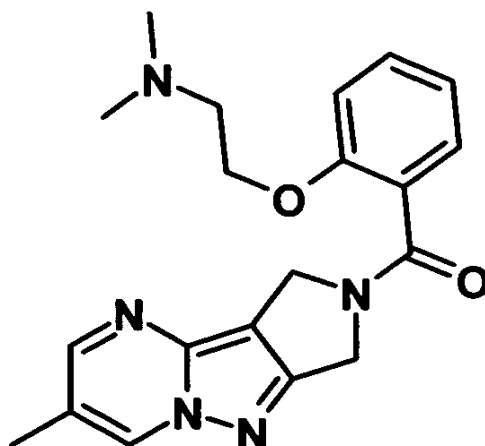


30

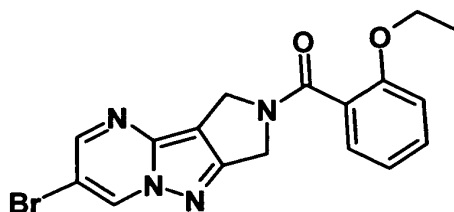
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido 5-bromo-2-etoxi-benzoico. Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (99 mg, 55%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,48-7,43 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 1H), 5,01-4,63 (m, 4H), 4,11-4,02 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 3H), 2,58-2,52 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,36-1,30 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,0%; t_R 3,63 min. UPLC/EM: (EM+) 429,0 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 208-215°C (ACN).

Ejemplo 46: (6-Cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-etoxifenil)-metanona

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A4 y ácido 2-etoxibenzoico, y ha precipitado de la mezcla de reacción. Tras la filtración y lavado con agua (3x), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (132 mg, 48%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,60 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 9,57 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 8,63 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 8,58 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,14 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,13 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 4,12 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 1,24 (t, J= 7,0 Hz, 1,5H), 1,23 (t, J= 7,0 Hz, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,1%, t_R 3,35 min. UPLC/EM: (EM⁺) 343,0 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 47: [2-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-(6-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

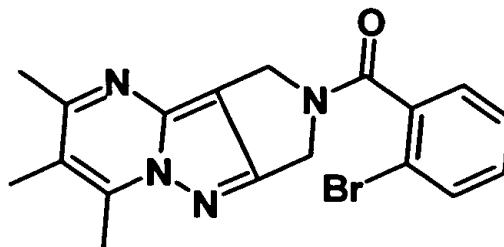
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A5 y ácido 2-[2-(dimetilamino)etoxi]benzoico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/EtOH/ NH₃ acuoso), se obtuvo el compuesto del título como una espuma beis (28 mg, 9%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,01-8,97 (m, 1H), 8,46 (d, J= 2,1 Hz, 0,5H), 8,41 (d, J= 2,1 Hz, 0,5H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,16 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,58 (s a, 2H), 4,14 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,34-2,29 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,5%, t_R 1,87 min. UPLC/EM: (EM⁺) 366,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 48: (6-Bromo-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-etoxi-fenil)-metanona

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A8 y ácido 2-etoxibenzoico, y ha precipitado de la mezcla de reacción. Se diluyó la mezcla de reacción

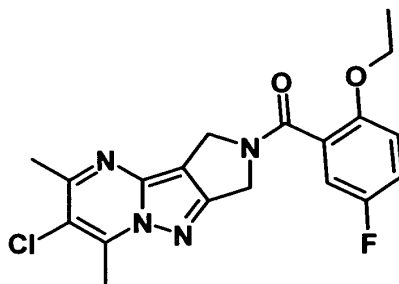
con agua y se eliminó el precipitado mediante filtración proporcionando el compuesto del título como un polvo beis pálido (1,97 g, 94%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,63 (d, J= 2,2 Hz, 0,5H), 9,61 (d, J= 2,2 Hz, 0,5H), 8,64 (d, J= 2,2 Hz, 0,5H), 8,59 (d, J= 2,2 Hz, 0,5H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,14 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,13 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 4,13 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 1,24 (t, J= 7,0 Hz, 1,5H), 1,24 (t, J= 7,0 Hz, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,5%, t_R 3,20 min. UPLC/EM: (EM⁺) 387,3 y 389,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 49: (2-Bromo-fenil)-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



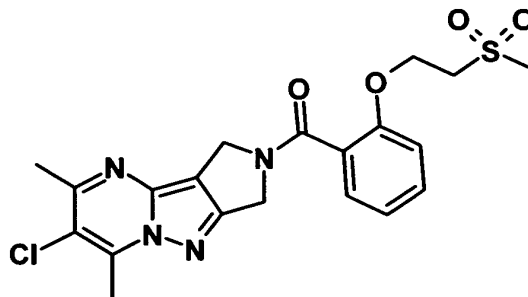
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del producto intermedio A1 y ácido 2-bromobenzoico. Tras la purificación mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino (570 mg, 35%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,65-7,61 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 5,05-5,03 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 3H), 2,59-2,51 (m, 3H), 2,31-2,30 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 96,0%, t_R 3,09 min. UPLC/EM: (EM⁺) 385,0 y 387,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 50: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y ácido 2-etoxi-5-fluorobenzoico (Ukrorgsyntez). Tras la purificación mediante suspensión en ACN caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (140 mg, 69%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33-7,23 (m, 1H), 7,23-7,11 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,10 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 4,09 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 2,83 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 1,22 (t, J= 7,0 Hz, 1,5H), 1,21 (t, J= 7,0 Hz, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,9%, t_R 4,03 min. UPLC/EM: (EM⁺) 389,4 ([M+H]⁺).

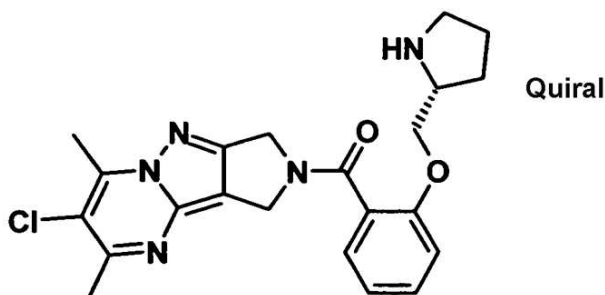
Ejemplo 51: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-metanosulfonil-etoxi)-fenil]-metanona



Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77%, 276 mg, 1,12 mmol) en porciones en una disolución de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-metilsulfanil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo 15, 234 mg, 0,56 mmol) en DCM (4 ml) enfriado a 0°C. Tras 5 minutos, se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla resultante a TA durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y se lavó con una

disolución acuosa de NaHSO₃ (2x20 ml), una disolución acuosa 0,1 N de NaOH (20 ml) y agua (20 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Tras la purificación mediante suspensión en ACN caliente (3 ml), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (187 mg, 74%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,51-7,43 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,21 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J= 7,4, 7,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,40 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,84 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,2%, t_R 3,21 min. UPLC/EM: (EM+) 449,3 ([M+H]⁺), (EM-) 447,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 52: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-metanona



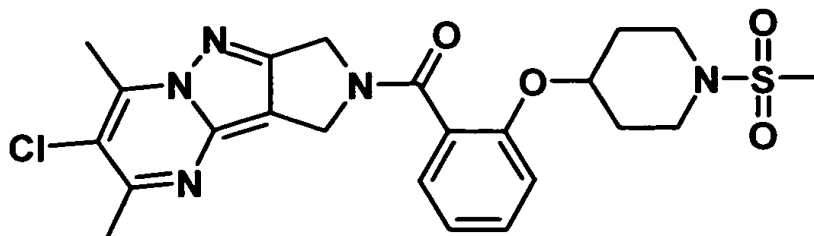
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (R)-2-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio Z4 y N-Boc-D-prolinol. Tras la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas, se obtuvo el compuesto del título como espuma blanca (107 mg, 69%). HPLC (máx. de absorción) del 95,8%, t_R 4,61 min. UPLC/EM: (EM+) 526,3 ([M+H]⁺).

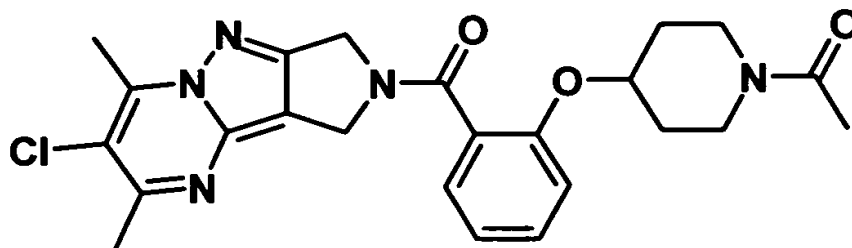
Etapa 2: (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-metanona

Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido (R)-2-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico (90 mg; 0,17 mmol; 1 eq.) y HCl 2 M (3 ml; 6 mmol; 35 eq.) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se concentró hasta sequedad. Se añadió NaOH 1 M y se extrajo varias veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La cristalización en MTBE produjo el compuesto del título (30 mg, 41%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO) δ 7,46-7,39 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,13 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 4,82-4,54 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,84 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,61-2,58 (m, 5H), 1,73-1,30 (m, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 97,1%, t_R 2,65 min. UPLC/EM: (EM+) 426,2 ([M+H]⁺).

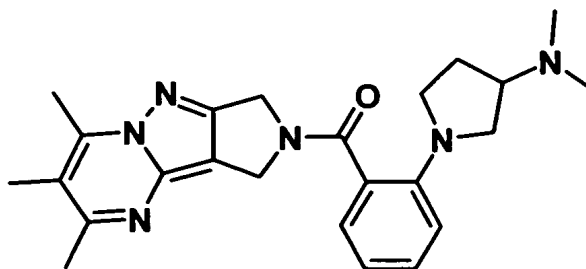
Ejemplo 53: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona



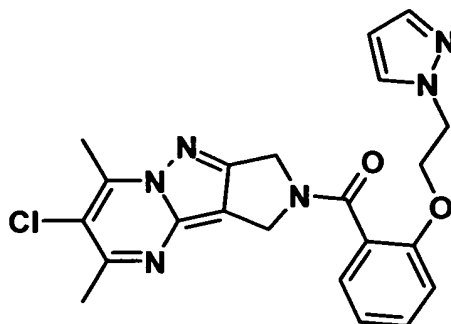
A una disolución del ejemplo 3 (100 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) y TEA (82 μl; 0,59 mmol; 2,5 eq.) en DCM (3 ml) a 0°C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (22 μl; 0,28 mmol; 1,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la disolución con DCM, se lavó sucesivamente con HCl 0,1 M y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (42 mg, 35%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,43-7,34 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 4,98 (s, 0,7H), 4,97 (s, 1,3H), 4,69-4,64 (m, 3H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,00-1,93 (m, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 98,0%, t_R 3,61 min. UPLC/EM: (EM+) 504,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 54: 1-(4-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-piperidin-1-il)-etanon

Se añadió anhídrido acético (27 μ l; 0,28 mmol; 1,2 eq.) a una suspensión del ejemplo 3 (100 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) y TEA (82 μ l; 0,59 mmol; 2,5 eq.) en DCM (3 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la disolución con DCM, se lavó con HCl 0,1 M y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (72 mg, 66%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,42-7,35 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 5,01-4,99 (m, 2H), 4,71-4,58 (m, 3H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,90-1,74 (m, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 99,4%, t_R 3,16 min. UPLC/EM: (EM+) 468,4 ([M+H] $^+$).

Ejemplo 55: [2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

Se agitó una mezcla de producto intermedio Z5 (55 mg; 0,17 mmol; 1 eq.) y 3-(dimetilamino)pirrolidina (1 ml) a 150°C (calentamiento con MW) 1,5 hora. Se diluyó la disolución con agua y se extrajo con DCM (3x). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas seguido por lavado con NaOH 1 M produjo el compuesto del título (36 mg, 51%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,35-7,23 (m, 2H), 6,84-6,68 (m, 2H), 5,11-4,73 (m, 3H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,61-3,14 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 99,6%, t_R 2,3 min. UPLC/EM: (EM+) 419,5 ([M+H] $^+$).

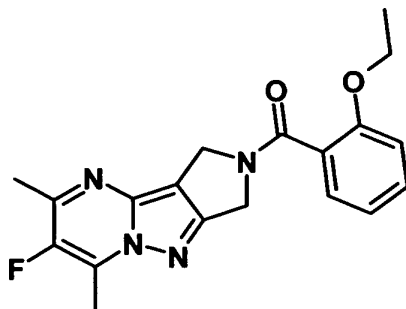
Ejemplo 56: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-pirazol-1-il-etoxi)-fenil]-metanona

Se agitó una mezcla del producto intermedio Z4 (100 mg; 0,29 mmol; 1 eq.) 1-(2-bromoetil)-1H-pirazol (102 mg; 0,58 mmol; 2 eq.) y K_2CO_3 (121 mg; 0,88 mmol; 3 eq.) en DMF (2,5 ml) a 150°C (calentamiento con MW) durante 40 min. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por

masas seguido por filtración a través de una columna SPE-NH₂ produjo el compuesto del título (27 mg, 21%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,39-7,26 (m, 3,5H), 7,19-7,18 (m, 0,5H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 5,63-5,60 (m, 1H), 4,98 (s, 0,7H), 4,96(s, 1,3H), 4,49-4,45 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4,24 (s, 1,3H), 4,21 (s, 0,7H), 2,93 (s, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,62 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 98,9%, t_R 3,16 min. UPLC/EM: (EM+) 437,4 ([M+H]⁺).

5

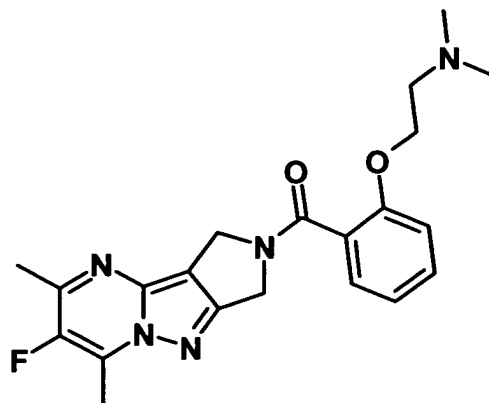
Ejemplo 57: (2-Etoxi-fenil)-(6-fluoro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del ácido 2-etoxibenzoico y el producto intermedio A9. Tras el tratamiento final, se trituró el residuo en dietiléter y se eliminó el sólido mediante filtración produciendo el compuesto del título (82 mg, 56%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,46-7,40 (m, 1H), 7,29 (ddd, J= 7,4, 3,3, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,03 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 2,70 (d, J= 2,7 Hz, 1,5H), 2,66 (d, J= 2,7 Hz, 1,5H), 2,55 (d, J= 3,2 Hz, 1,5H), 2,47 (d, J= 3,2 Hz, 1,5H), 1,25-1,20 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,3%, t_R 3,41 min; UPLC/EM: (EM+) 355,4 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 58: [2-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-(6-fluoro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

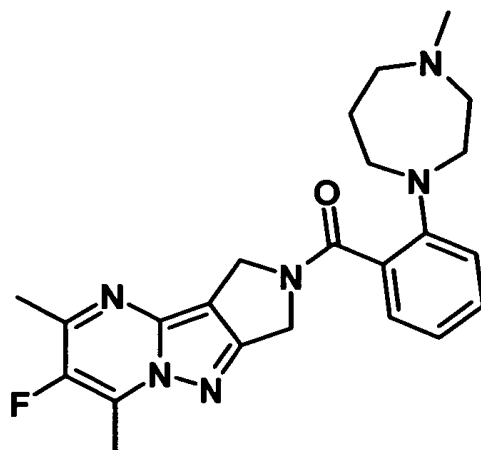


Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del ácido 2-[2-(dimetilamino)etoxi]benzoico y el producto intermedio A9. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa dirigida por masas produciendo el compuesto del título (51 mg, 31%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,46-7,39 (m, 1H), 7,29 (ddd, J= 7,4, 2,9, 1,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,03 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,67-4,44 (m, 2H), 4,12 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 2,69 (d, J= 2,7 Hz, 1,5H), 2,66 (d, J= 2,7 Hz, 1,5H), 2,54-2,47 (m, 5H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 2,27 min. UPLC/EM: (EM+) 398,3 ([M+H]⁺).

20

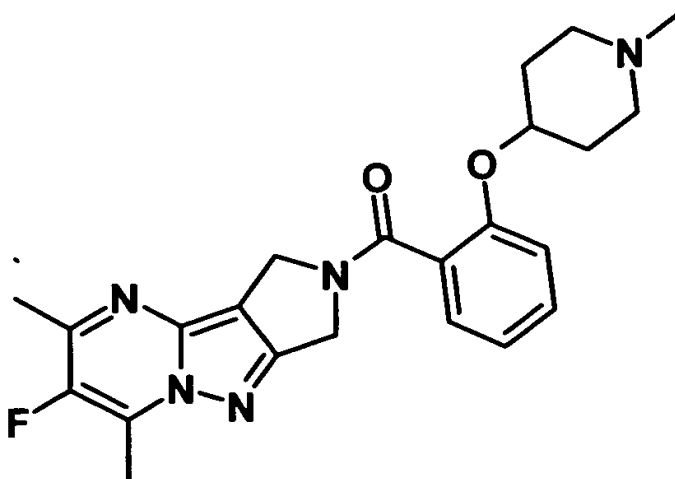
Ejemplo 59: (6-Fluoro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-metanona

25



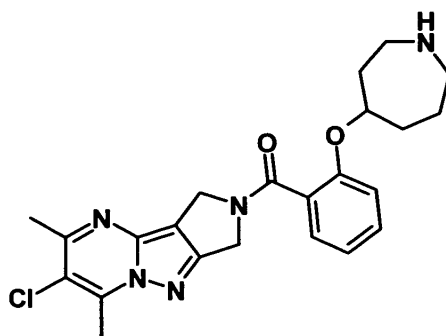
5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de clorhidrato del ácido 2-(4-metilperhidro-1,4-diazepin-1-il)benzoico hemihidratado y el producto intermedio A9. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa dirigida por masas produciendo el compuesto del título (89 mg, 51%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 2,42 min. UPLC/EM: (EM+) 423,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 60: (6-Fluoro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)fenil]-metanona



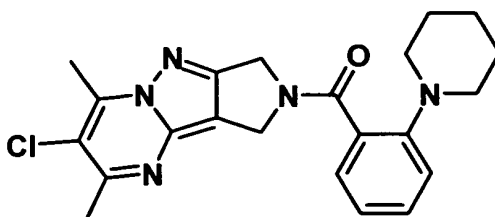
10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del ácido 2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-benzoico; clorhidrato y el producto intermedio A9. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa dirigida por masas produciendo el compuesto del título (50 mg, 29%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,43-7,38 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 4,83-4,41 (m, 5H), 2,69 (d, J= 2,8 Hz, 1,5H), 2,66 (d, J= 2,8 Hz, 1,5H), 2,54-2,47 (m, 3H), 2,42-2,24 (m, 2H), 2,24-2,07 (m, 2H),
15 2,06-1,92 (m, 3H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,5%, t_R 2,42 min. UPLC/EM: (EM+) 424,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 61: [2-(Azepan-4-iloxil)-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



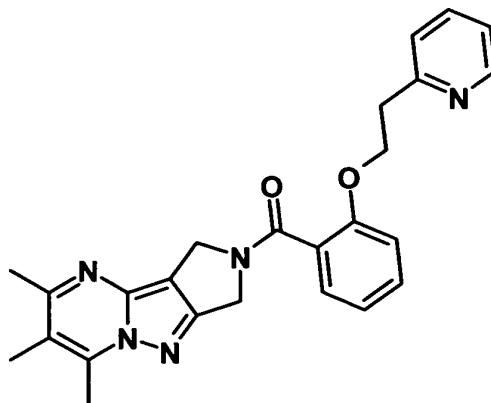
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de éster terci-
 butílico del ácido 4-hidroxiasepan-1-carboxílico y el producto intermedio Z4. Tras el tratamiento final, se llevó el
 residuo a DCM (5 ml) y se añadió TFA (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos entonces se
 5 concentró a vacío. Tras la dilución con NaOH 1 M se extrajo con DCM, se secó la fase orgánica combinada sobre
 sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo
 el compuesto del título (50 mg, 39%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7,45-7,39 (m, 1H), 7,31-7,27 (m,
 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 1H), 4,28-4,80 (m, 2H), 4,72-4,51 (m, 3H), 2,84-2,55 (m, 10H), 1,96-1,35 (m,
 7H). HPLC (máx. de absorción) del 98,4%, t_R 2,78 min. UPLC/EM: (EM+) 440,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 **Ejemplo 62:** (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-piperidin-1-il-fenil)-
 metanona



Se agitó una mezcla de producto intermedio Z6 (100 mg; 0,29 mmol; 1 eq.) y piperidina (1 ml; 10,1 mmol; 35 eq.) a
 160°C (calentamiento con MW) durante 4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM
 15 (2x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío.
 La recristalización en ACN produjo el compuesto del título (58 mg, 49%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ
 7,38-7,31 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 5,19-4,89 (m, 3H), 4,37-4,27 (m, 1H), 3,22 (s a, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,91 (s,
 2H), 2,86 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,63 (s, 2H), 1,57-1,42 (m, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 97,3%, t_R 3,16 min.
 UPLC/EM: (EM+) 410,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

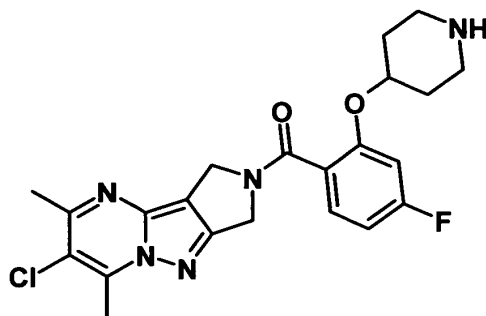
20 **Ejemplo 63:** [2-(2-Piridin-2-il-etoxi)-fenil]-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-
 metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de 2-(2-
 hidroxietil)piridina y el producto intermedio Z1. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante HPLC
 25 preparativa dirigida por masas produciendo el compuesto del título (52 mg, 39%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$
 (DMSO- d_6) δ 8,24-8,09 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,25-6,98 (m, 5H), 6,59-6,36 (m, 1H), 4,63 (s a, 2H), 4,41 (t, J=

5,9 Hz, 2H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,75 (s, 1,5H), 2,71 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 2,49 (s, 1,5H), 2,29 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 93,2%, t_R 2,22 min. UPLC/EM: (EM+) 428,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 64: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

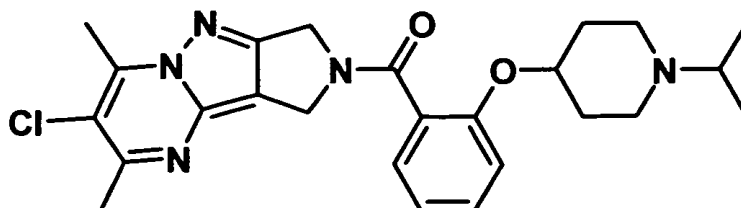


5

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de 1-Boc-4-hidroxipiperidina y el producto intermedio Z2. Tras el tratamiento final, se llevó el residuo a DCM (5 ml) y se añadió TFA (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos entonces se concentró a vacío. Tras la dilución con NaOH 1 M se extrajo con DCM, se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (45 mg, 37%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 96%, t_R 2,80 min. UPLC/EM: (EM+) 444,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 65: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

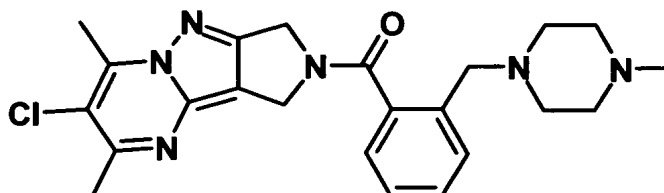


15 A una disolución del ejemplo 3 (100 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) en DCM (3 ml) se le añadió acetona (52 μ l; 0,70 mmol; 3 eq.) y AcOH (16 μ l; 0,28 mmol; 1,2 eq.) y entonces tras pocos minutos triacetoxiborohidruro de sodio (149 mg; 0,70 mmol; 3 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 horas y acetona (104 μ l; 1,41 mmol; 6 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg; 0,23 mmol; 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas, luego se diluyó con DCM. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (45 mg, 41%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,41-7,33 (m, 2H), 7,08-6,96 (m, 2H), 4,99 (s, 0,8H), 4,98 (s, 1,2H), 4,66-4,49 (m, 3H), 2,98-2,14 (m, 5H), 2,91 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,09 (s, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 93,8%; t_R 2,80 min. UPLC/EM: (EM+) 468,5 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 66: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona

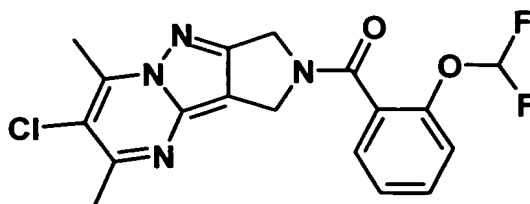
25



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método F partiendo de 2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoato de litio (Apollo scientific) y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la recristalización en ACN produjo el compuesto del título (79 mg, 47%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,37-7,30 (m, 4H), 5,01 (s a, 2H), 4,57 (s a, 2H), 3,59 (s a, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,57-1,75 (m, 6H), 1,89 (s, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,63 (s a, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,5%, t_R 2,27 min. UPLC/EM: (EM+) 439,5 ([M+H]⁺).

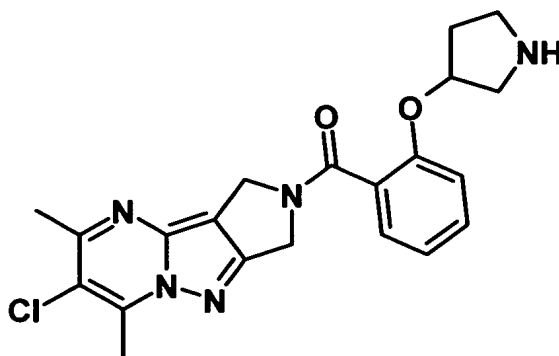
30

Ejemplo 67: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-difluorometoxi-fenil)-metanona



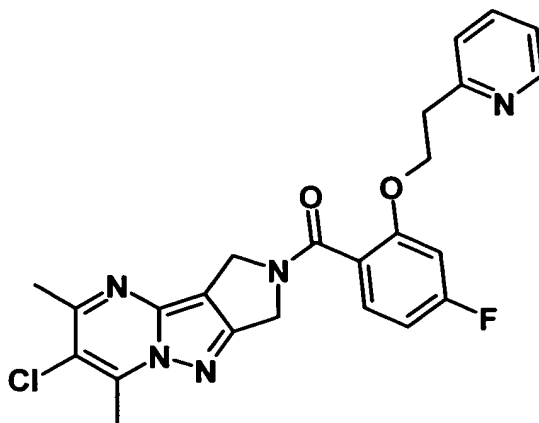
5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del ácido 2-(difluorometoxi)benzoico y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la recrystalización en ACN produjo el compuesto del título (140 mg, 92%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,50-7,44 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 2H), 6,58 (t, J= 73,9 Hz, 1H), 5,03-5,02 (m, 2H), 4,64-4,62 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,62 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,2%, t_R 3,82 min. UPLC/EM: (EM+) 393,4 ([M+H]⁺).

10 **Ejemplo 68:** (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona



15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de DL-3-pirrolidino y el producto intermedio Z4. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH/TEA, 97/3/2) produciendo el compuesto del título (221 mg, 92%) como una espuma amarilla. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,48-7,39 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,87-4,78 (m, 2H), 4,60-4,44 (m, 2H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 1H), 1,46-1,29 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 96,3%, t_R 2,67 min. UPLC/EM: (EM+) 412,4 ([M+H]⁺).

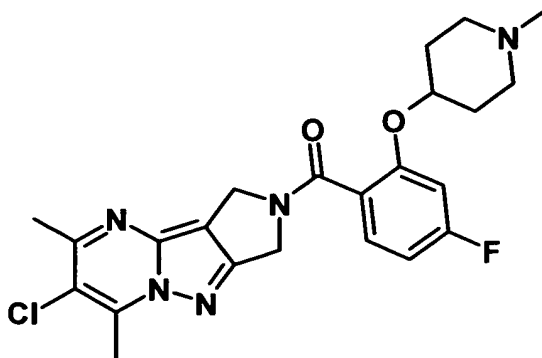
20 **Ejemplo 69:** (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de 2-(2-hidroxietil)piridina y el producto intermedio Z2. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EA) seguido por trituración en MeOH y filtración produciendo el compuesto del título (221 mg, 92%)

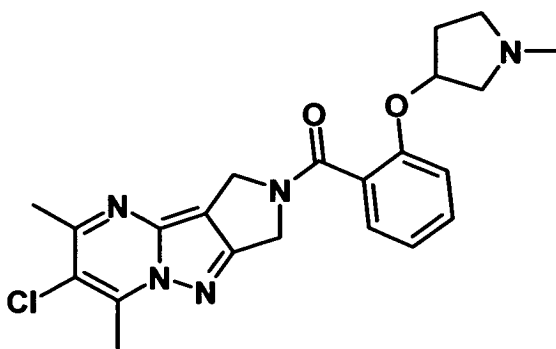
como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,24-8,11 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 3H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,62-6,39 (m, 1H), 4,64 (s a, 2H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,88 (s, 1,5H), 2,84 (s, 1,5H), 2,64 (s, 1,5H), 2,59 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 98,7%, t_R 2,64 min; UPLC/EM: (EM+) 446,4 ([M+H]⁺).

5 **Ejemplo 70: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona**



10 Se agitó una mezcla del ejemplo 64 (100 mg; 0,21 mmol; 1 eq.), paraformaldehído (56 mg; 0,62 mmol; 3 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (88 mg; 0,42 mmol; 2 eq.) en DCE (7 ml) a reflujo durante 16 horas. Se añadieron paraformaldehído (56 mg; 0,62 mmol; 3 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (88 mg; 0,42 mmol; 2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante una hora. Se separó la mezcla entre EA y NaOH 1 M y se extrajo la fase acuosa con EA. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (MeOH del 2% al 5% en DCM) seguido por recristalización en ACN produjo el compuesto del título (34 mg, 35%) como un polvo blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,44-7,25 (m, 1H), 7,13 (d, J= 11,4 Hz, 1H), 6,86 (td, J= 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,92-4,69 (m, 2H), 4,69-4,37 (m, 3H), 2,93-2,70 (m, 3H), 2,61 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,42-2,23 (m, 2H), 2,23 2,04 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 3H), 1,91-1,73 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 97,4%, t_R 2,81 min. UPLC/EM: (EM+) 458,5 ([M+H]⁺).

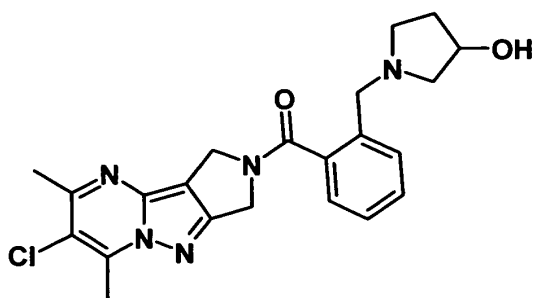
15 **Ejemplo 71: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona**



20 Se enfrió una mezcla del ejemplo 68 (150 mg; 0,36 mmol; 1 eq.), formaldehído (0,27 ml; 3,64 mmol; 10 eq.) y NaBH₄ (69 mg; 1,82 mmol; 5 eq.) en THF (12 ml) hasta 0°C y se añadió TFA (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se diluyó con EA. Se lavó la fase orgánica con NaOH 0,1 M (2x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH/TEA) produjo el compuesto del título (75 mg, 48%) como espuma blanca. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,47-7,38 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,65-4,42 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 4H), 2,62 (s, 1,5H), 2,60-2,52 (m, 2,5H), 2,37-2,20 (m, 2H), 2,19 (s, 1,5H), 2,18 (s, 1,5H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,46-1,31 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 95,6%, t_R 2,63 min. UPLC/EM: (EM+) 426,5 ([M+H]⁺).

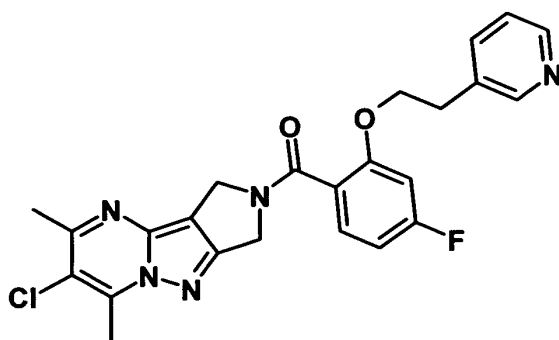
25 **Ejemplo 72: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-hidroxil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona**

30



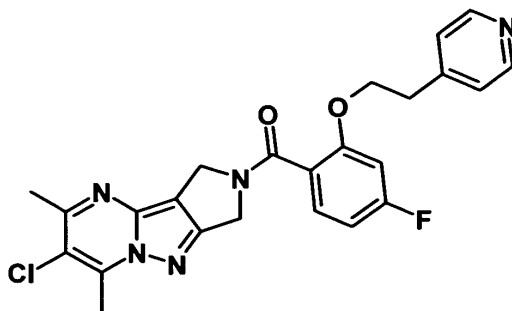
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método C partiendo del producto intermedio Z3 y 3-pirrolidinol. Tras la purificación mediante suspensión en ACN caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo beis pálido (65 mg, 64%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,44-7,31 (m, 4H), 4,83 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,57-4,37 (m, 3H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,84 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,69-2,59 (m, 2,5H), 2,54 (s, 1,5H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 1H), 1,38-1,24 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 97,4%, t_R 2,59 min. UPLC/EM: (EM+) 426,5 ([M+H]⁺), (EM-) 424,5 ([M-H]⁻). Punto de fusión: 210-217°C (ACN).

Ejemplo 73: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-piridin-3-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de 2-(3-piridil)etan-1-ol y el producto intermedio Z2. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (del 50% al 100% de EA en heptanos) seguido por recristalización en EtOH produciendo el compuesto del título (104 mg, 40%) como polvo blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,88 (dd, J= 1,4, 4,7 Hz, 0,5H), 7,78 (dd, J= 1,4, 4,7 Hz, 0,5H), 7,64-7,50 (m, 1H), 7,30 (ddd, J= 3,7, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 6,95-6,75 (m, 2H), 4,74 (d, J= 5,6 Hz, 2H), 4,32 (t, J= 5,9 Hz, 2H), 4,23-3,98 (m, 2H), 2,96 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 2,89 (s, 1,5 H), 2,83 (s, 1,5H), 2,65 (s, 1,5H), 2,57 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,7%, t_R 2,78 min. UPLC/EM: (EM+) 466,4 ([M+H]⁺).

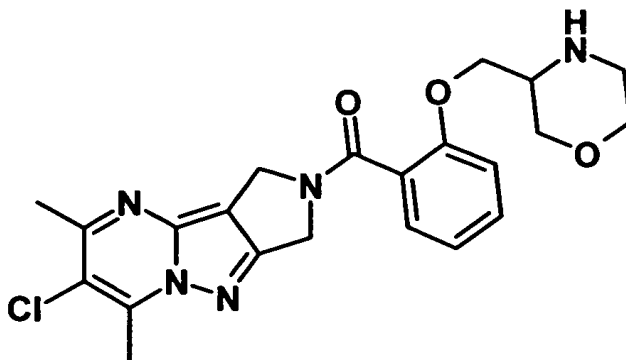
Ejemplo 74: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-piridin-4-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de 4-(2-hidroxietil)piridina y el producto intermedio Z2. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EA del 50% al 100% en heptanos) seguido por recristalización en EtOH produciendo el compuesto del título (95 mg, 37%) como polvo blanco. ¹H-RMN (DMSO) δ 8,01 (dd, J= 1,5, 4,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J= 1,5, 4,4 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J= 4,1, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,01 (m, 3H), 6,86 (td, J= 2,1, 8,4 Hz, H), 4,72 (d, J= 11,5 Hz, 2H), 4,35

(t, J= 5,7 Hz, 2H), 4,16 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,95 (t, J= 2,1 Hz, 2H), 2,88 (s, 1,5H), 2,83 (s, 1,5H), 2,65 (s, 1,5H), 2,57 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,7%, t_R 2,68 min. UPLC/EM: (EM+) 466,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 75: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(morfolin-3-ilmetoxi)-fenil]-metanona



5

Etapa 1: 3-(Hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se añadió una disolución 1 M del complejo borano-tetrahidrofurano en THF (8,65 ml; 8,65 mmol; 2 eq.) a una disolución fría (0°C) de 4-éster terc-butílico del ácido morfolin-3,4-dicarboxílico (1 g; 4,32 mmol; 1 eq.) en THF (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la disolución con EA, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA/heptano) produjo el compuesto del título (600 mg, 64%) como un aceite incoloro.

10

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoximetil]-morfolin-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de 3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo y el producto intermedio Z4. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (de DCM a MeOH al 20% en DCM) produciendo el compuesto del título (694 mg, 93%) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. HPLC (máx. de absorción) del 97,3%, t_R 4,42 min. UPLC/EM: (EM+) 542,6 y 544,6 ([M+H]⁺).

15

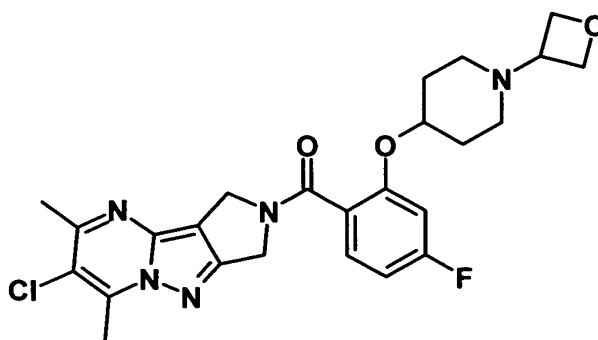
Etapa 3: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(morfolin-3-ilmetoxi)-fenil]-metanona

Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (3,2 ml; 12,7 mmol; 10 eq.) a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoximetil]-morfolin-4-carboxílico (690 mg; 1,27 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) seguido por agua (130 μ l) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la concentración a vacío, se separó el residuo entre DCM y NaOH 1 M y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cristalización en EA produjo el compuesto del título (240 mg, 43%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,44-7,30 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 1H), 6,96 (dd, J= 8,2, 4,0 Hz, 1H), 5,07-4,96 (m, 2H), 4,68-4,55 (m, 2H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,31 (t, J= 10,0 Hz, 1H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,95-2,76 (m, 5H), 2,69 (s, 1,1H), 2,61 (s, 1,9H), 1,94 (s a, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 94,4%, t_R 2,72 min. UPLC/EM: (EM+) 442,5 ([M+H]⁺).

25

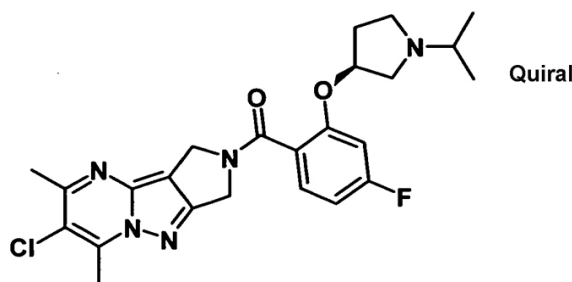
30

Ejemplo 76: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona



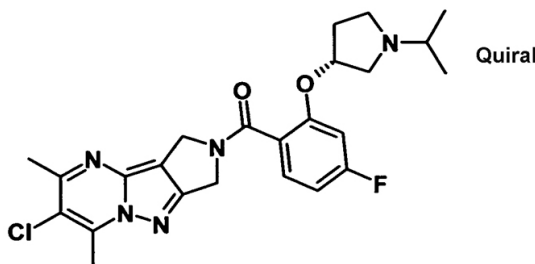
5 Se agitó una mezcla del ejemplo 64 (110 mg; 0,25 mmol; 1 eq.), 3-oxetanona (22 μ l; 0,37 mmol; 1,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg; 0,25 mmol; 1 eq.) en DCE (6 ml) a 50°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cristalización en EA produjo el compuesto del título (86 mg, 69%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,34 (td, J= 8,1, 6,6 Hz, 1H), 6,80-6,63 (m, 2H), 5,07-4,92 (m, 2H), 4,66 (s a, 2H), 4,61-4,47 (m, 4H), 4,47-4,33 (m, 1H), 3,43-3,28 (m, 1H), 2,92 (s, 1,8H), 2,86 (s, 1,2H), 2,70 (s, 1,2H), 2,63 (s, 1,8H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 97,1%, Rt2,90 min. UPLC/EM: (EM+) 500,5 ([M+H]⁺).

10 **Ejemplo 77: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona**



15 Se agitó una mezcla del ejemplo 83 (150 mg; 0,35 mmol; 1 eq.) acetona (0,13 ml; 1,74 mmol; 5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg; 0,35 mmol; 1 eq.) en DCE (4 ml) 50°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA a EA/MeOH/TEA 90/10/2) produjo el compuesto del título (66 mg, 40%) como espuma blanca. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,40-7,31 (m, 1H), 6,99 (dd, J= 11,5, 2,3 Hz, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,85-4,80 (m, 2H), 4,76-4,44 (m, 2H), 2,84 (s, 1,5H), 2,79 (s, 1,5H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,61 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,38-2,13 (m, 3H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 98,5%, t_r 2,88 min. UPLC/EM: (EM+) 472,4 ([M+H]⁺).

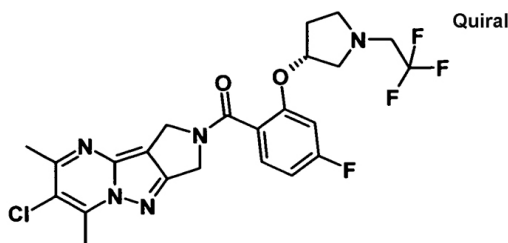
20 **Ejemplo 78: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona**



25 Se agitó una mezcla del ejemplo 80 (150 mg; 0,35 mmol; 1 eq.) acetona (0,13 ml; 1,74 mmol; 5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg; 0,35 mmol; 1 eq.) en DCE (4 ml) 50°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (140 mg, 85%) como espuma amarilla. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,40-7,31 (m, 1H), 6,99 (dd, J= 11,5, 2,3 Hz, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,76-4,44 (m, 2H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,61 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,38-2,13 (m, 3H), 1,78-1,65 (m, 1H),

1,40-1,28 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 92,6%, t_R 2,89 min. UPLC/EM: (EM+) 472,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 79: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(4-fluoro-2-((R)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil)-metanona



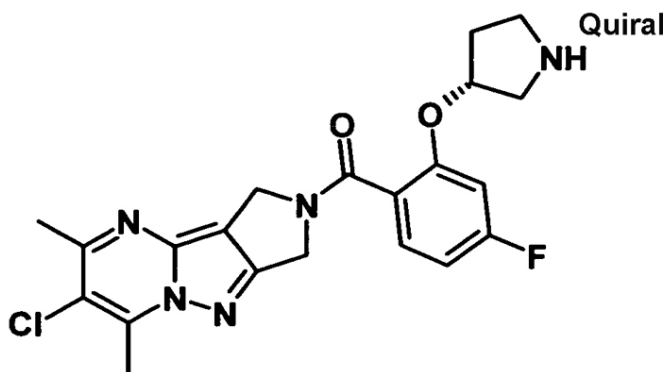
5

Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (97 mg; 0,42 mmol; 1,2 eq.) a una disolución fría (0°C) del ejemplo 80 (150 mg; 0,35 mmol; 1 eq.) y TEA (0,19 ml; 1,4 mmol; 4 eq.) en DCM (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (97 mg; 0,42 mmol; 1,2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (144 mg, 81%) como espuma amarilla. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,41-7,32 (m, 1H), 7,03 (dd, J= 11,5, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (td, J= 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,81 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 4,55 (d, J= 14,3 Hz, 2H), 3,29-3,04 (m, 3H), 2,85 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,31-2,15 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 0,93-0,81 (m, 1H) HPLC (máx. de absorción) del 93,6%, t_R 3,29 min. UPLC/EM: (EM+) 512,5 ([M+H]⁺).

10

15

Ejemplo 80: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona



20

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]pirrolidin-1-carboxílico

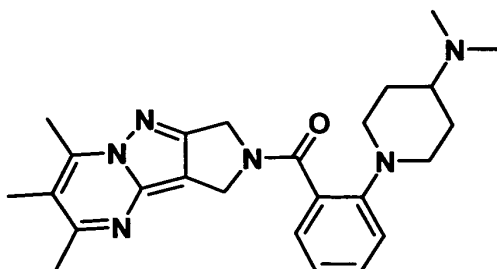
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de N-terc-butoxicarbonil-(R)-(+)-3-pirrolidina y el producto intermedio Z2. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EA / heptano, 1/4 a 1/1) produciendo el compuesto del título (640 mg, 44%) como aceite amarillo. HPLC (máx. de absorción) del 96,6%, t_R 4,50 min. UPLC/EM: (EM+) 530,4 ([M+H]⁺).

25

Etapa 2: (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona

Se añadió HCl (1,3 ml) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (R)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]pirrolidin-1-carboxílico (700 mg; 1,32 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaOH 0,1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (550 mg, 97%) como espuma amarilla. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,40-7,31 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,93-6,83 (m, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,86- 4,76 (m, 2H), 4,62-4,43 (m, 2H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,84 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,62 (s, 1,5H), 2,57 (s, 1,5H), 2,07-1,89 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 97,2%, t_R 2,74 min. UPLC/EM: (EM+) 430,4 ([M+H]⁺).

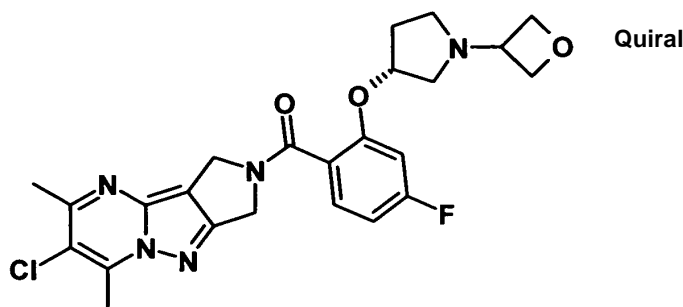
30

Ejemplo 81: [2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-fenil]-(5,6,7-trimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

5 Se agitó una mezcla del producto intermedio Z5 (100 mg; 0,31 mmol; 1 eq.) y 4-(dimetilamino)piperidina (0,3 ml) a 150°C durante 7 horas. Se añadió 4-(dimetilamino)piperidina (0,2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 150°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaOH 0,1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (55 mg, 41%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,31 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 5,11-4,92 (m, 3H), 4,35 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10-1,82 (m, 3H), 1,43-1,30 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,6%, t_R 2,33 min. UPLC/EM: (EM+) 433,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 82: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((R)-1-oxetan-3-il-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona

15

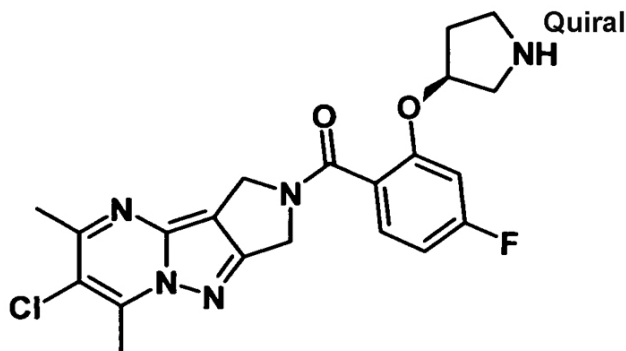


20

25 Se agitó una mezcla del ejemplo 80 (150 mg; 0,35 mmol; 1 eq.), 3-oxetanona (38 mg; 0,52 mmol; 1,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg; 0,35 mmol; 1 eq.) en DCE (4 ml) a 50°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaOH 0,1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (55 mg, 41%) como espuma blanca. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,41-7,31 (m, 1H), 7,01 (dd, J= 11,5, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (td, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,69-4,48 (m, 2H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,37-4,21 (m, 2H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 1H), 2,84 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,56 (s, 1,5H), 2,42-2,15 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 99,5%, t_R 2,74 min. UPLC/EM: (EM+) 486,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 83: Sal del ácido (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanonafórmico

30

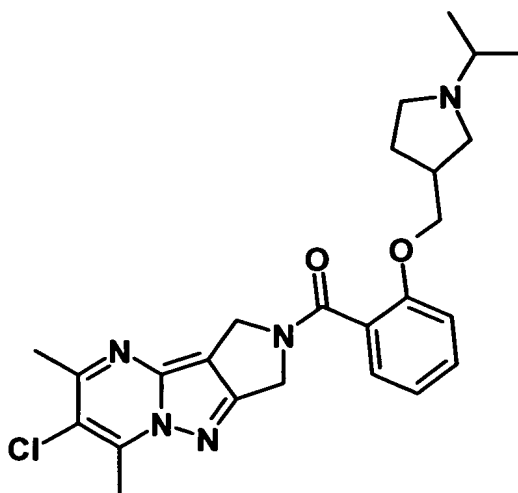


Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (S)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-pirrolidin-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de N-boc-(S)-3-hidroxipirrolidina y el producto intermedio Z2. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (del 20% al 50% de EA en heptano) produciendo el compuesto del título (1 g, 95%) como un aceite amarillo. HPLC (máx. de absorción) del 96,7%, t_R 4,51 min. UPLC/EM: (EM+) 530,4 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Sal del ácido (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanonaformico

Se añadió HCl (2,64 ml) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (S)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-pirrolidin-1-carboxílico (1,4 g; 2,64 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a DCM, se lavó con NaOH 0,1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (48 mg, 4%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,91 (td, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,14-5,06 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 2H), 4,63-4,42 (m, 2H), 3,35-3,21 (m, 1H), 3,08-2,85 (m, 3H), 2,83 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,16-1,97 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 93,3%, t_R 2,67 min. UPLC/EM: (EM+) 430,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 84: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-isopropil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-metanonaEtapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico

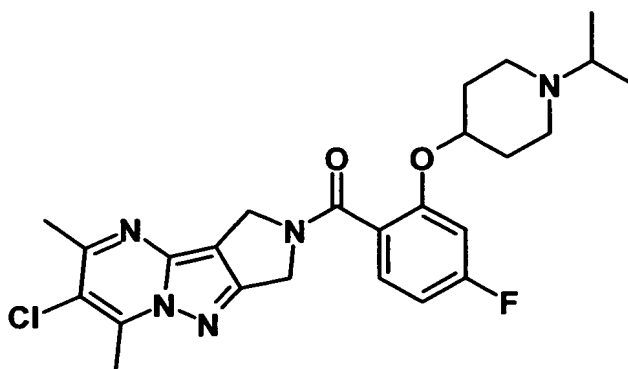
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y el producto intermedio Z2. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EA al 20% en ciclohexano a EA) produciendo el compuesto del título (321 mg, 38%) como sólido amarillo. HPLC (máx. de absorción) del 98,2%, t_R 4,58 min. UPLC/EM: (EM+) 526,4 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Sal del ácido (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-metanonaformico

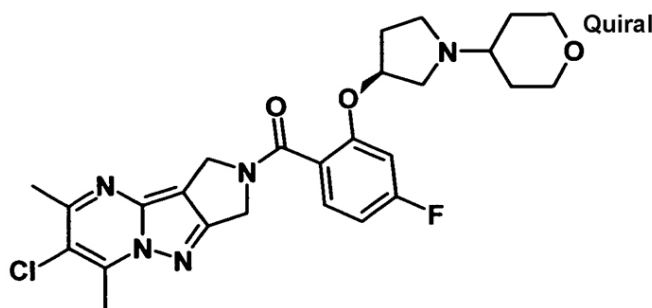
Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (1,5 ml; 5,99 mmol; 10 eq.) a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico (315 mg; 0,6 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) seguido por agua (30 μl) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras la concentración a vacío, se separó el residuo entre DCM y NaOH 1 M y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (51 mg, 18%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 97,4%, t_R 2,74 min. UPLC/EM: (EM+) 426,4 ([M+H]⁺).

Etapa 3: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-isopropil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-metanona

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (90 mg; 0,42 mmol; 4 eq.) a una disolución de sal del ácido (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-metanonafórmico (50 mg; 0,11 mmol; 1 eq.), acetona (47 μ l; 0,64 mmol; 6 eq.) y AcOH (7 μ l; 0,13 mmol; 1,2 eq.) en DCM (3 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la disolución con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (47 mg, 76%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,44-7,30 (m, 2H), 7,12-6,98 (m, 1H), 6,98-6,87 (m, 1H), 5,07-4,92 (m, 2H), 4,63 (s a, 2H), 4,09-3,86 (m, 2H), 2,88 (d, J = 18,2 Hz, 4H), 2,65 (d, J = 23,0 Hz, 5H), 2,50-2,05 (m, 3H), 2,04-1,84 (m, 1H), 1,58 (dt, J = 13,2, 5,8 Hz, 1H), 1,02-0,81 (m, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 94,3%, t_R 2,92 min. UPLC/EM: (EM+) 468,5 ([M+H]⁺).

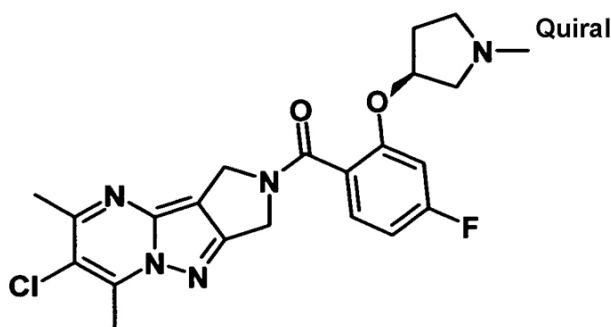
Ejemplo 85: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

Se agitó una mezcla del ejemplo 64 (110 mg; 0,25 mmol; 1 eq.), acetona (109 μ l; 1,49 mmol; 6 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (210 mg; 0,99 mmol; 4 eq.) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente durante 60 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (68 mg, 56%) como un polvo amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,33 (td, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 6,80-6,63 (m, 2H), 5,05-4,91 (m, 2H), 4,67 (s a, 2H), 4,36 (s a, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,78-52 (m, 6H), 2,46-2,24 (m, 2H), 2,06-1,88 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 94,1%, t_R 3,02 min. UPLC/EM: (EM+) 486,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 86: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-[(S)-1-(tetrahidropiran-4-il)pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-metanona

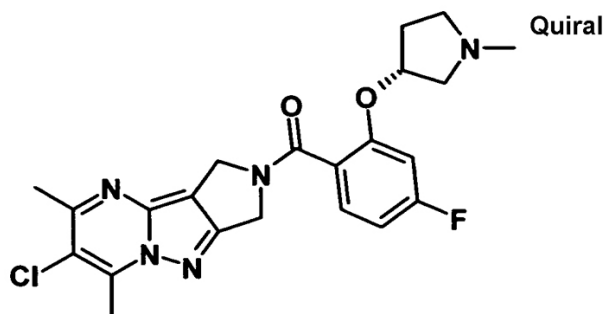
Se agitó una mezcla del ejemplo 83 (150 mg; 0,35 mmol; 1 eq.), tetrahidropiran-4-ona (52 mg; 0,52 mmol; 1,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg; 0,35 mmol; 1 eq.) en DCE (4 ml) a 50°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA a EA/MeOH/TEA, 90/10/2) produjo el compuesto del título (100 mg, 56%) como espuma blanca. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,41-7,30 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 11,5, 2,2 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,04-4,94 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 2H), 4,73-4,45 (m, 2H), 3,75-3,58 (m, 2H), 3,21-3,05 (m, 2H), 2,84 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,79-2,63 (m, 3H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,35-2,14 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,30-1,02 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 94,2%, t_R 2,83 min. UPLC/EM: (EM+) 514,6 ([M+H]⁺).

Ejemplo 87: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona



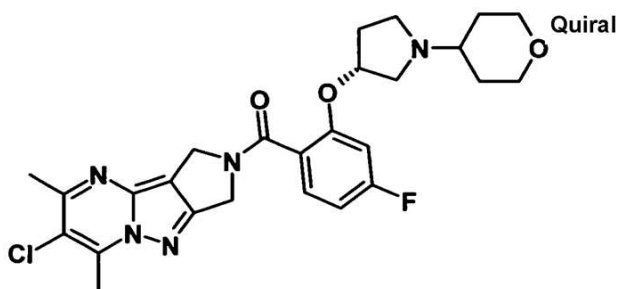
Se añadió TFA (1 ml) a una mezcla fría (0°C) del ejemplo 83 (150 mg; 0,35 mmol; 1 eq.), formaldehído (0,26 ml; 3,49 mmol; 10 eq.) y NaBH₄ (66 mg; 1,74 mmol; 5 eq.) en THF (12 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EA, se lavó con NaOH 0,1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA a EA/MeOH/TEA, 90/10/2) produjo el compuesto del título (35 mg, 23%) como espuma amarilla. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,40-7,31 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 11,5, 2,2 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,85-4,79 (m, 2H), 4,66-4,40 (m, 2H), 2,84 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,62 (s, 1,5H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,55 (s, 1,5H), 2,37-2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 1,5H), 2,16 (s, 1,5H), 1,78-1,63 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 94,9%, t_R 2,74 min. UPLC/EM: (EM+) 444,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 88: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona



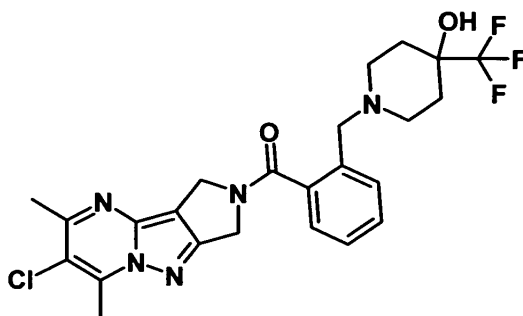
Se añadió TFA (15 µl) a una mezcla fría (0°C) del ejemplo 80 (150 mg; 0,35 mmol; 1 eq.), formaldehído (0,26 ml; 3,49 mmol; 10 eq.) y NaBH₄ (66 mg; 1,74 mmol; 5 eq.) en THF (12 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EA, se lavó con NaOH 0,1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA a EA/MeOH/TEA, 90/10/2) produjo el compuesto del título (50 mg, 32%) como espuma amarilla. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,39-7,30 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 11,5, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,66-4,45 (m, 2H), 2,85 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,62 (s, 1,5H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,55 (s, 1,5H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 1,5H), 2,16 (s, 1,5H), 1,81-1,60 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 96,7%, t_R 2,74 min. UPLC/EM: (EM+) 444,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 89: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((R)-1-(tetrahidropiran-4-il)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona



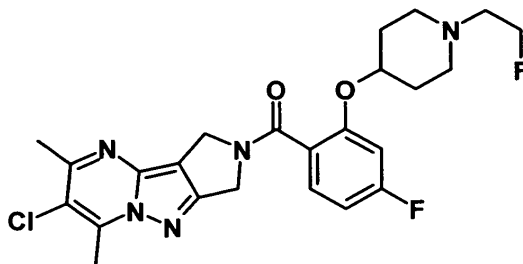
Se agitó una mezcla del ejemplo 80 (150 mg; 0,35 mmol; 1 eq.), tetrahidropiran-4-ona (52 mg; 0,52 mmol; 1,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg; 0,35 mmol; 1 eq.) en DCE (4 ml) a 50°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA a EA/MeOH/TEA, 90/10/2) produjo el compuesto del título (80 mg, 45%) como espuma blanca. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,41-7,31 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 11,5, 2,2 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 2H), 4,75-4,44 (m, 2H), 3,74-3,59 (m, 2H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,85 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,79-2,64 (m, 3H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,35-2,15 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,31-1,03 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 95,1%, t_R 2,83 min. UPLC/EM: (EM+) 514,5 ([M+H]⁺).

10 **Ejemplo 90: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(4-hidroxil-4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona**



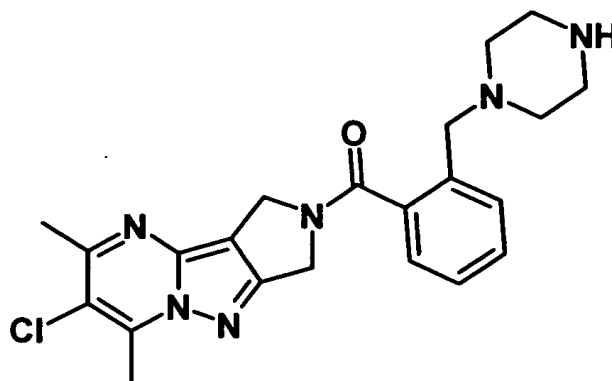
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidin-4-ol (Enamina). Tras la purificación mediante cristalización en ACN caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (64 mg, 53%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,47-7,31 (m, 4H), 5,61 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,90-4,76 (m, 2H), 4,53-4,33 (m, 2H), 3,47 (s a, 2H), 2,83 (s, 1,5H), 2,77 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,53 (s, 1,5H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,07-0,87 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 98,9%, t_R 3,06 min. UPLC/EM: (EM+) 508,5 ([M+H]⁺), (EM-) 506,5 ([M-H]⁻). Punto de fusión: 223-227°C (ACN).

20 **Ejemplo 91: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(4-fluoro-2-[1-(2-fluoro-etil)-piperidin-4-iloxi]-fenil)-metanona**



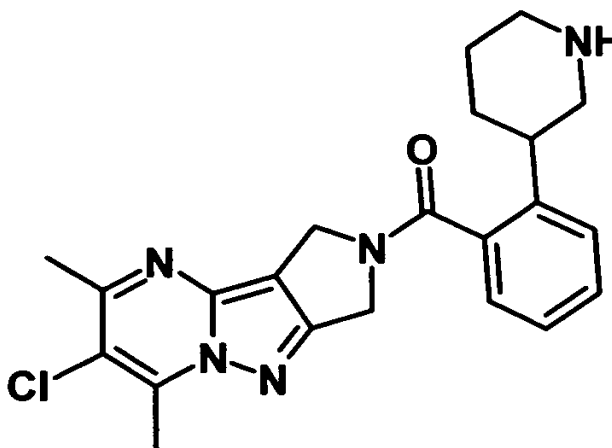
Se añadió 1-bromo-2-fluoro-etano (19 mg; 0,15 mmol; 1,1 eq.) a una suspensión del ejemplo 64 (60 mg; 0,14 mmol; 1 eq.) y NaHCO₃ (114 mg; 1,35 mmol; 10 eq.) en DMF (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 100°C (calentamiento con MW) durante 30 minutos. Se añadió 1-bromo-2-fluoro-etano (9 mg; 0,07 mmol; 0,5 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a 100°C (calentamiento con MW) durante 30 minutos. Se eliminó el precipitado mediante filtración y se concentraron las aguas madres a vacío. Se diluyó el residuo con DCM, se lavó con NaOH 1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (MeOH del 5% al 20% en DCM) seguido por cristalización en EA produjo el compuesto del título (33 mg, 49%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,40-7,28 (m, 1H), 6,84-6,61 (m, 2H), 5,11-4,90 (m, 2H), 4,66 (s a, 2H), 4,56 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,46-4,29 (m, 2H), 2,91 (s, 1,8H), 2,86 (s, 1,2H), 2,73-2,48 (m, 7H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,91-1,73 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 98,5%, t_R 2,96 min. UPLC/EM: (EM+) 490,3 ([M+H]⁺).

30 **Ejemplo 92: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-piperazin-1-ilmetil-fenil)-metanona**



5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método C partiendo del producto intermedio Z3 y piperazina. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoniaco acuoso al 28%), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (145 mg, 72%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,39-7,27 (m, 4H), 5,04-4,96 (m, 2H), 4,62-4,54 (m, 2H), 3,56 (s a, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,52 (s a, 4H), 2,37 (s a, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 95,9%, t_R 2,29 min. UPLC/EM: (EM+) 425,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 93: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-piperidin-3-il-fenil)-metanona



10

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

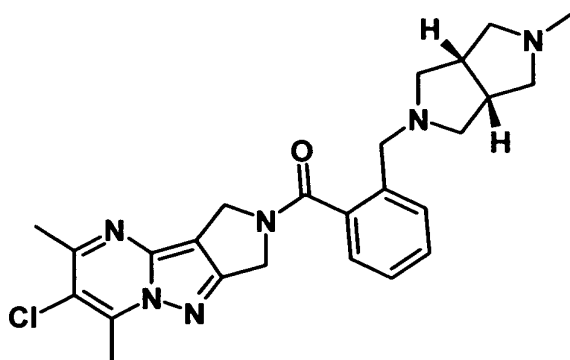
15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y éster terc-butílico del ácido 3-(2-carboxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico (Bio Farma). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano / EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (606 mg, 77%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,44-7,27 (m, 4H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,26-4,03 (m, 2H), 2,94-2,57 (m, 9H), 2,04 (s a, 1H), 1,75-1,47 (m, 3H), 1,33 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%, t_R 4,82 min. UPLC/EM: (EM+) 510,6 ([M+H]⁺).

Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-piperidin-3-il-fenil)-metanona

20 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoniaco acuoso al 28%), se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla pálida (336 mg, 76%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,46-7,39 (m, 2H), 7,39-7,25 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,97-2,75 (m, 5H), 2,74-2,37 (m, 6H), 2,20 (s, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,44-1,25 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 96,8%, t_R 2,80 min. UPLC/EM: (EM+) 410,4 ([M+H]⁺).

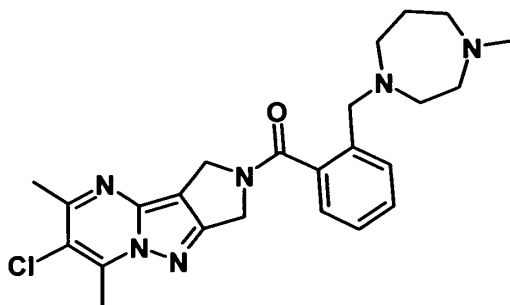
25

Ejemplo 94: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((3aR,6aS)-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-fenil]-metanona



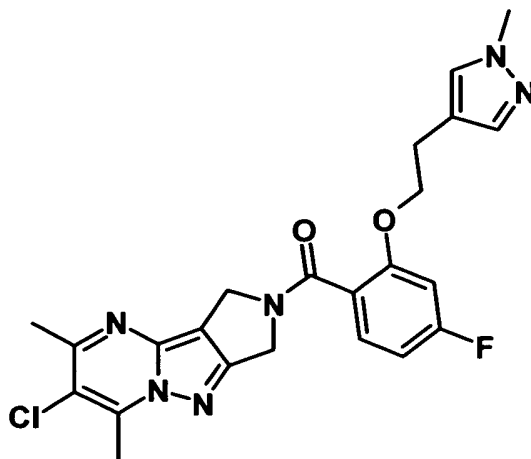
5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y diclorhidrato de (3aR,6aS)-2-metil-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (ChemBridge). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoniaco acuoso al 28%), seguido por una cristalización en ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (91 mg, 41%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,48-7,32 (m, 4H), 4,85 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,83 (s, 1,5H), 2,78 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 2,42-2,22 (m, 8H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,67 (s, 1,5H), 1,60 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%, t_R 2,24 min. UPLC/EM: (EM+) 465,5 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 174-177°C (ACN).

10 **Ejemplo 95: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenil]-metanona**



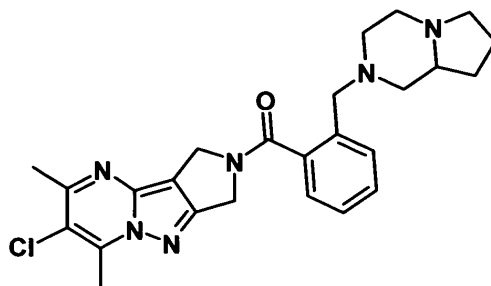
15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método C partiendo del producto intermedio Z3 y 1-metil-[1,4]diazepano. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoniaco acuoso al 28%), seguido por una cristalización en ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (91 mg, 41%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,37-7,27 (m, 4H), 5,05-4,99 (m, 2H), 4,62-4,57 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,91 (s, 1,9H), 2,85 (s, 1,1 H), 2,70 (s, 1,1 H), 2,68-2,62 (m, 4H), 2,61 (s, 1,9H), 2,42-2,31 (m, 4H), 2,09 (s, 1,1H), 2,07 (s, 1,9H), 1,66-1,55 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,9%, t_R 2,21 min. UPLC/EM: (EM+) 453,5 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 138-141°C (ACN).

20 **Ejemplo 96: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etoxi]-fenil]-metanona**



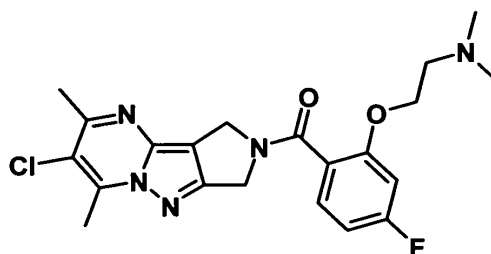
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanol (104 mg; 0,82 mmol; 1,5 eq.) y el producto intermedio Z2. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM) seguido por HPLC preparativa dirigida por masas produciendo el compuesto del título (60 mg, 23%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,39 (s, 1H), 7,33 (ddd, J= 8,4, 6,8, 3,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J= 6,0, 0,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 11,8, 2,3 Hz, 1H), 6,86 (td, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,46 (s, 1,5H), 3,41 (s, 1,5H), 2,85 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,75 (m, 2H), 2,63 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,5%, t_R 3,56 min; UPLC/EM: (EM+) 469,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 97: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-fenil]-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método C partiendo del producto intermedio Z3 y octahidro-pirrolo[1,2-a]pirazina (ChemBridge). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoníaco acuoso al 28%), seguido por una cristalización en ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (111 mg, 67%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,27 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,63 (s a, 2H), 2,94-2,59 (m, 10H), 2,29-2,13 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 1H), 1,76-1,15 (m, 7H). HPLC (máx. de absorción) del 99,6%, t_R 2,41 min. UPLC/EM: (EM+) 465,4 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 180-182°C (ACN).

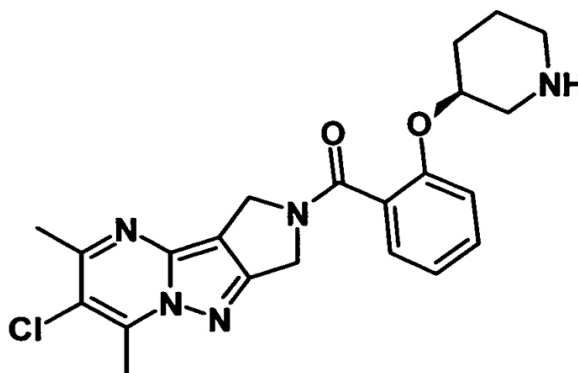
Ejemplo 98: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-fluoro-fenil]-metanona



Se agitó una mezcla del producto intermedio Z2 (1 g; 2,74 mmol; 1 eq.), clorhidrato de ((S)-2-cloro-etil)-dimetil-amina (474 mg; 3,29 mmol; 1,2 eq.) y K₂CO₃ (947 mg; 6,85 mmol; 2,5 eq.) en DMA (20 ml) a 60°C durante 6 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH/NH₄OH, 90/9,5/0,5) seguido por recristalización en ACN produjo el compuesto del título (400 mg, 34%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 1H), 6,83-6,68 (m, 2H), 5,02-4,97 (m, 2H), 4,68 (s a, 2H), 4,20 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 2,93 (s, 1,8H), 2,88 (s, 1,2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,71 (s, 1,2H), 2,64 (s, 1,8H), 2,32 (s a, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 99,7%, t_R 2,65 min. UPLC/EM: (EM+) 432,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 99: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((S)-piperidin-3-iloxi)-fenil]-metanona

Quiral



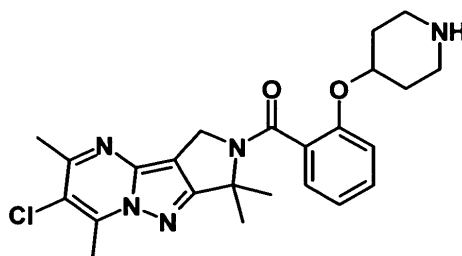
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (S)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio B6 y el producto intermedio Z4. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EA/heptano) produciendo el compuesto del título (270 mg, 76%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,41-7,32 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 5,01-5,00 (m, 2H), 4,63 (s a, 2H), 4,29-4,03 (m, 2H), 3,74 (s a, 1H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,63-1,38 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 99,1%, t_R 4,60 min. UPLC/EM: (EM+) 526,4 ([M+H]⁺).

10 Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-((S)-piperidin-3-iloxi)-fenil)-metanona

15 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido (S)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (270 mg; 0,51 mmol; 1 eq.) y TFA (2 ml) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua, se hizo el pH básico con NaOH 5 M y se extrajo con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (176 mg, 81%) como espuma blanca. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,41-7,33 (m, 2H), 7,08-6,98 (m, 2H), 5,02-5,01 (m, 2H), 4,67 (s a, 2H), 4,33 (s a, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,84-2,72 (m, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,50-1,40 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 98,9%, t_R 2,85 min. UPLC/EM: (EM+) 426,4 ([M+H]⁺).

20 **Ejemplo 100: Clorhidrato de (6-cloro-1,1,5,7-tetrametil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona**



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-1,1,5,7-tetrametil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

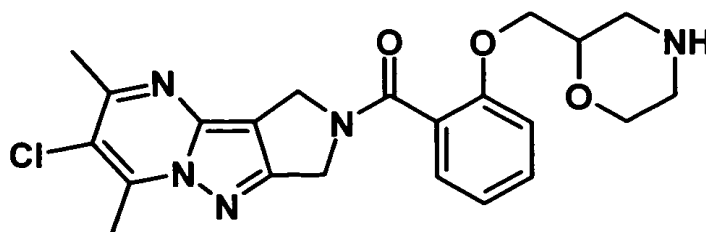
25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A11 y el producto intermedio B3. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (heptano a EA al 50% en heptano) produciendo el compuesto del título (306 mg, 79%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 99,9%, t_R 5,18 min. UPLC/EM: (EM+) 554,5 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Clorhidrato de (6-cloro-1,1,5,7-tetrametil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

30 Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,55 ml; 2,21 mmol; 4 eq.) a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-1,1,5,7-tetrametil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-

5 piperidin-1-carboxílico (306 mg; 0,55 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (6 ml) seguido por agua (60 μ l) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,55 ml; 2,21 mmol; 4 eq.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. La concentración produjo el compuesto del título (34 mg, cuantitativo) como un sólido naranja. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9,09 (s a, 1H), 8,76 (s a, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,37-7,17 (m, 2H), 7,06 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 4,85-4,67 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (s a, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,87-1,71 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%, t_R 3,09 min. UPLC/EM: (EM+) 454,5 ([M+H] $^+$).

Ejemplo 101: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(morfolin-2-ilmetoxi)-fenil]-metanona



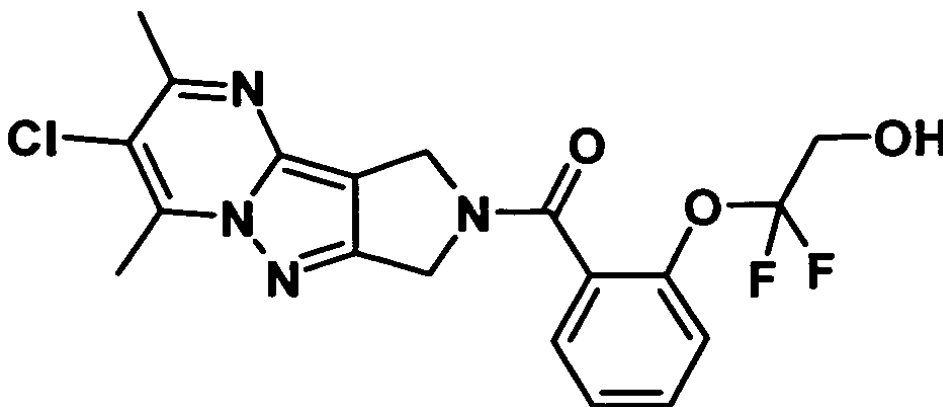
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 2-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoximetil]-morfolin-4-carboxílico

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B7 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (del 40% al 70% de EA en heptano) produciendo el compuesto del título (367 mg, 98%) como aceite amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ 7,45-7,30 (m, 2H), 7,13-7,00 (m, 1H), 6,96 (d, J =8,4 Hz, 1H), 5,09-4,96 (m, 2H), 4,84-4,53 (m, 2H), 4,19-3,98 (m, 2H), 3,91 (s a, 1H), 3,84-3,55 (m, 3H), 3,52-3,30 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,78-2,65 (m, 3H), 2,61 (s, 2H), 1,47-1,32 (m, 9H). UPLC/EM: (EM+) 542,5 ([M+H] $^+$).

Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(morfolin-2-ilmetoxi)-fenil]-metanona

20 Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,6 ml; 2,39 mmol; 4 eq.) a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 2-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoximetil]-morfolin-4-carboxílico (366 mg; 0,6 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (3 ml) seguido por agua (30 μ l) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,3 ml; 1,2 mmol; 2 eq.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. La concentración a vacío produjo el compuesto del título (298 mg, cuantitativo) como un sólido naranja. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7,46 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,15 (d, J =8,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J =7,4 Hz, 1H), 4,95-4,77 (m, 2H), 4,69-4,39 (m, 2H), 4,27-4,06 (m, 2H), 4,06-3,87 (m, 1H), 3,77-3,53 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,92-2,74 (m, 4H), 2,72-2,53 (m, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 99,5%, t_R 2,70 min. UPLC/EM: (EM+) 442,4 ([M+H] $^+$).

30 **Ejemplo 102: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1,1-difluoro-2-hidroxil-etoxi)-fenil]-metanona**



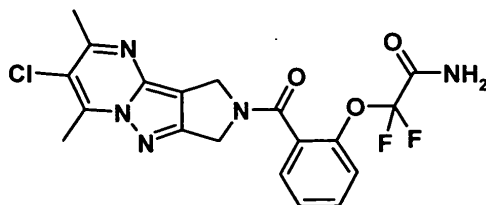
Etapa 1: Éster etílico del ácido [2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-difluoro-acético

Se añadió hidruro de sodio (55-65%; 98 mg; 2,45 mmol; 1,2 eq.) a una disolución del producto intermedio Z4 (700 mg; 2,04 mmol; 1 eq.) en DMF (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo cual se añadió bromodifluoroacetato de etilo (315 μ l; 2,45 mmol; 1,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C (calentamiento con MW) durante 20 minutos, luego se diluyó con EA. Se lavó la disolución con agua (3x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo del 25% al 35% en ciclohexano) produjo el compuesto del título (60 mg, 6%) como un aceite incoloro. UPLC/EM: (EM+) 464,5 ([M+H]⁺).

Etapa 2: 6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1,1-difluoro-2-hidroxil-etoxi)-fenil]-metanona

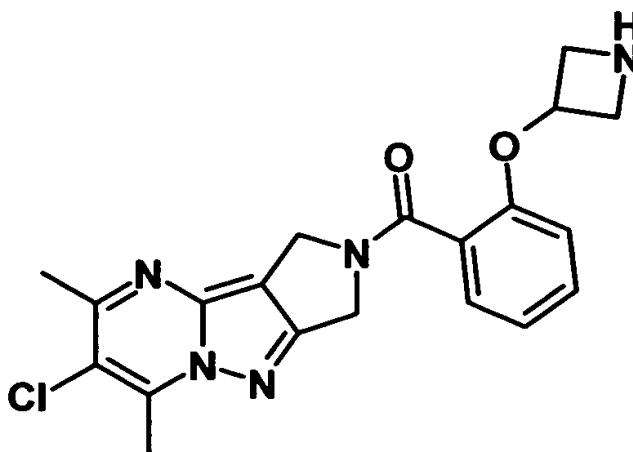
Se añadió borohidruro de litio (2,81 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) a una disolución de éster etílico del ácido [2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-difluoro-acético (60 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Se diluyó la disolución con EA, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 30% al 75% de EA en ciclohexano) seguido por cristalización en ACN produjo el compuesto del título (12 mg, 22%). HPLC (máx. de absorción) del 98,4%, t_r 3,46 min. UPLC/EM: (EM+) 423,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 103: 2-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-2,2-difluoro-acetamida



A éster etílico del ácido [2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-difluoro-acético (del ejemplo 102 etapa 1) (70 mg; 0,15 mmol; 1 eq.) se le añadió NH₄OH/MeOH y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, entonces se concentró a vacío. Se tomó el residuo en EA, se lavó con NH₄Cl ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (25 mg, 38%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 99,6%, t_r 3,28 min. UPLC/EM: (EM+) 436,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 104: Sal del ácido [2-(azetidín-3-iloxi)-fenil]-[6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanonafórmico



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-azetidín-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B8 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante recristalización en ACN produciendo el compuesto del título (1,07 g, 66%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,41-7,33 (m,

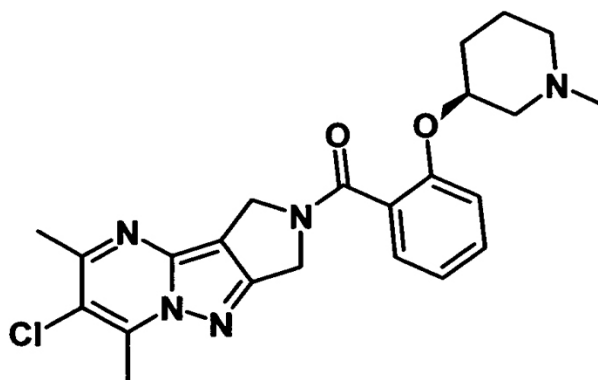
2H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,61-6,59 (m, 1H), 5,03-5,02 (m, 2H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,62 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,1%, t_R 4,24 min. UPLC/EM: (EM-) 496,5 ([M-H]⁻).

5 Etapa 2: Sal del ácido [2-(azetidín-3-iloxi)-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2,51 ml; 10,04 mmol; 5 eq.) a una disolución de éster terciario del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxy]-azetidín-1-carboxílico (1 g; 2,01 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (15 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (1 ml; 4 mmol; 2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua y se hizo el pH básico. Se extrajo la disolución con DCM y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (60 mg, 7%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,66-6,62 (m, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,97-3,92 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,60 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 97,3%, t_R 2,45 min. UPLC/EM: (EM+) 398,4 ([M+H]⁺).

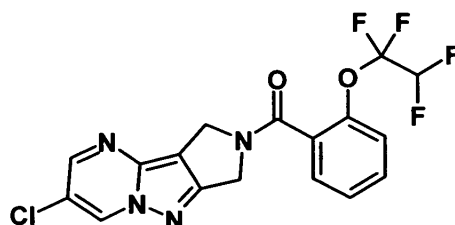
Ejemplo 105: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((S)-1-metil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-metanona

Quiral

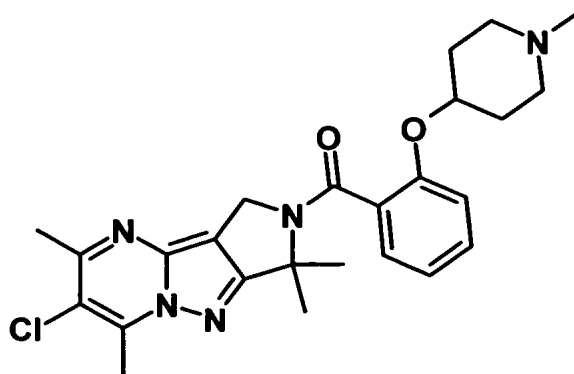


20 Proporciona 89 mg (86%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 5,00 (s a, 2H), 4,65 (s a, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,64-2,62 (m, 3H), 2,24 (s a, 3H), 2,07-1,87 (m, 3H), 1,77-1,50 (m, 2H), 1,42-1,25 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 98%; t_R 2,71 min. UPLC/EM: (EM+) 440,5 ([M+H]⁺).

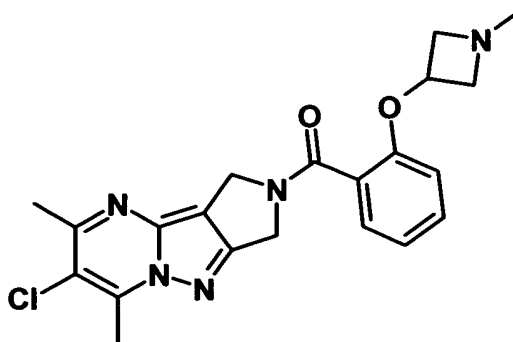
Ejemplo 106: (6-Cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona



25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A4 y ácido 2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico. Tras la purificación mediante cristalización en ACN caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (112 mg, 62%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,72 (d, J= 2,3 Hz, 0,6H), 8,69 (d, J= 2,3 Hz, 0,4H), 8,44 (d, J= 2,3 Hz, 0,4H), 8,37 (d, J= 2,3 Hz, 0,6H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 5,87 (tt, J = 53,0, 2,8 Hz, 1H), 5,05-4,99 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%, t_R 3,86 min. UPLC/EM: (EM+) 415,3 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 194-196°C (ACN).

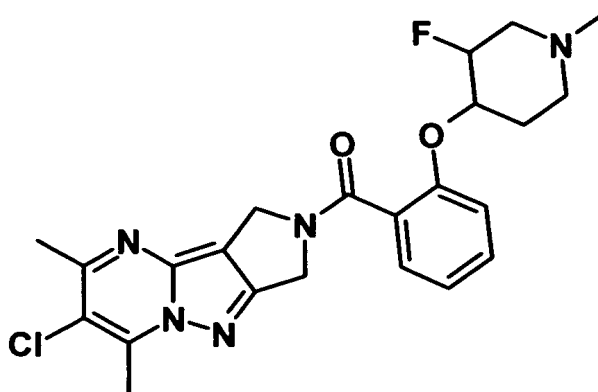
Ejemplo 107: (6-Cloro-1,1,5,7-tetrametil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

5 Se agitó una mezcla del ejemplo 100 (100 mg; 0,22 mmol; 1 eq.), paraformaldehído (60 mg; 0,66 mmol; 3 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg; 0,44 mmol; 2 eq.) y AcOH (13 μ l; 0,22 mmol; 1 eq.) en DCE (5 ml) a 65°C durante 16 horas. Se añadió NaOH 1 M y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (MeOH del 5% al 20% en DCM) produjo el compuesto del título (82 mg, 80%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,44-7,32 (m, 1H), 7,24 (dd, J= 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,42-4,25 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,15 (s a, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,94-1,75 (m, 8H), 1,56 (s a, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 98,6%, t_R 3,15 min. UPLC/EM: (EM+) 468,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 108: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-fenil]-metanona

20 Se agitó una mezcla del ejemplo 104 (112 mg; 0,25 mmol; 1 eq.), paraformaldehído (68 mg; 0,76 mmol; 3,00 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (107 mg; 0,50 mmol; 2 eq.) en DCE (5 ml) a reflujo durante 2 horas. Se añadió NaOH 1 M y se extrajo varias veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (22 mg, 21%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,40-7,33(m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 2H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,61-4,60 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,51 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98%, t_R 1,92 min. UPLC/EM: (EM+) 412,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 109: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-fluoro-1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico

- 5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B9 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (del 50% al 100% de EA en heptano) produciendo el compuesto del título (1,07 g, 66%) como un sólido blanquecino. HPLC (máx. de absorción) del 93,8%, t_R 4,44 min. UPLC/EM: (EM+) 544,5 ([M+H]⁺).

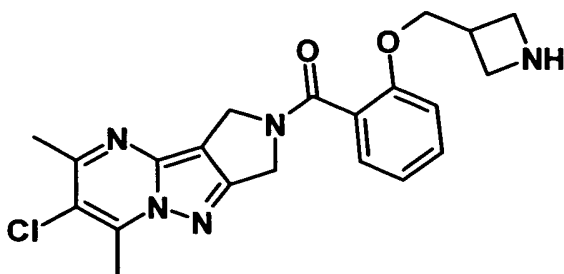
Etapa 2: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-fluoro-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

- 10 Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml; 400 mmol; 136 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico (160 mg; 0,29 mmol; 1 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. Se trituró el residuo en Et₂O y se concentró hasta sequedad produciendo el compuesto del título (140 mg, 99%) como un sólido amarillo pálido. UPLC/EM: (EM+) 444,4 ([M+H]⁺).

15 Etapa 3: 6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-fluoro-1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

- 20 Se agitó una mezcla de clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-fluoro-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona (124 mg; 0,26 mmol; 1 eq.), paraformaldehído (70 mg; 0,78 mmol; 1 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg; 0,52 mmol; 2 eq.) y AcOH (30 μ l; 0,52 mmol; 2 eq.) en DCE (1,5 ml) a reflujo durante 1,5 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con Na₂CO₃ ac. sat. y se extrajo con EA (3x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (20 mg, 6%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 97,0%, t_R 2,70 min. UPLC/EM: (EM+) 458,4 ([M+H]⁺).

25 **Ejemplo 110: Clorhidrato de [2-(azetidín-3-ilmetoxi)-fenil]-[6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona**



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoximetil]-azetidín-1-carboxílico

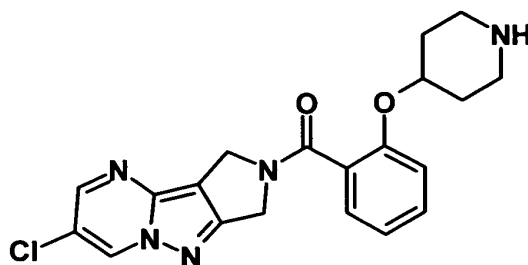
- 30 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B10 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante recristalización en ACN produciendo el compuesto del título (952 mg, 71%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,43-7,33 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 5,00-4,99 (m, 2H), 4,61-4,59 (m, 2H), 4,17-4,14 (m, 2H), 3,97-3,91 (m,

2H), 3,70-3,65 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 1,36 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 97,3%, t_R 4,26 min. UPLC/EM: (EM+) 5,12,5 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Clorhidrato de 2-(azetidin-3-ilmetoxi)-fenil)-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

5 Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]metil]-azetidina-1-carboxílico (920 mg; 1,8 mmol; 1 eq.) en TFA (5 ml) y DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua, se hizo el pH básico con NaOH 5 M y se extrajo con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (10 mg, 1%) como una goma amarilla. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 10,56 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,15-7,02 (m, 2H), 5,09 (s, 0,6H), 5,05 (s, 1,4H), 4,83 (s, 1,4H), 4,70 (s, 0,6H), 4,43-4,27 (m, 3H), 3,93-3,78 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,78 (s, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 99,3%, t_R 2,65 min. UPLC/EM: (EM+) 412,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 111: (6-Cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona



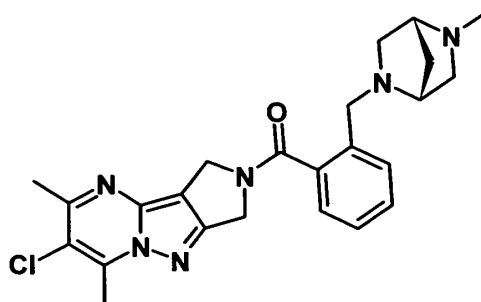
15 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

20 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A4 y el producto intermedio B3. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptanos / EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla pálida (177 mg, 82%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 0,55H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 0,45H), 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 0,45H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 0,55H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,11-6,97 (m, 2H), 5,04 (s, 0,9H), 5,01 (s, 1,1H), 4,69 (s a, 2H), 4,59-4,49 (m, 1H), 3,59-3,48 (m, 2H), 3,38-3,27 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 4,26 min. UPLC/EM: (EM+) 498,5 ([M+H]⁺).

25 Etapa 2: (6-Cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

30 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título con una espuma amarilla pálida (112 mg, 82%) sin purificación adicional. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 0,55H), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 0,45H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 0,45H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 0,55H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,09-6,94 (m, 2H), 5,04 (s, 0,9H), 5,01 (s, 1,1H), 4,70 (s a, 2H), 4,51-4,40 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 3H), 1,75-1,58 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,9%, t_R 2,27 min. UPLC/EM: (EM+) 398,4 ([M+H]⁺).

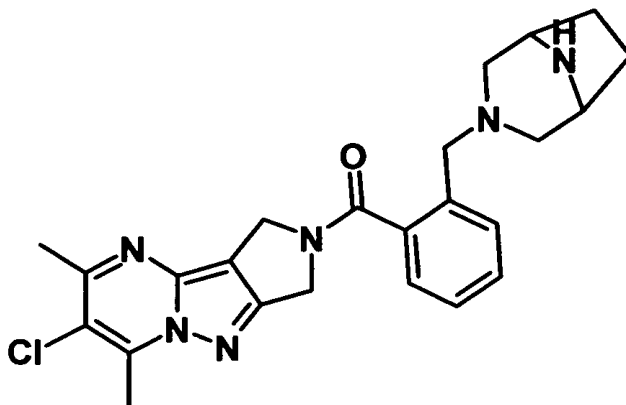
Ejemplo 112: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-fenil]-metanona



35

5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y dibromhidrato de (1R,4R)-2-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano (Enamina). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoniaco acuoso al 28%), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (97 mg, 60%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,39-7,26 (m, 4H), 5,09-4,93 (m, 2H), 4,65-4,53 (m, 2H), 3,90-3,68 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,91 (s, 1,8H), 2,85 (s, 1,2H), 2,72-2,50 (m, 7H), 2,21 (s, 1,2H), 2,18 (s, 1,8H), 1,55 (d, J =9,5 Hz, 1H), 1,41-1,32 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 98,9%, t_R 2,21 min. UPLC/EM: (EM+) 451,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 113: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-metanona



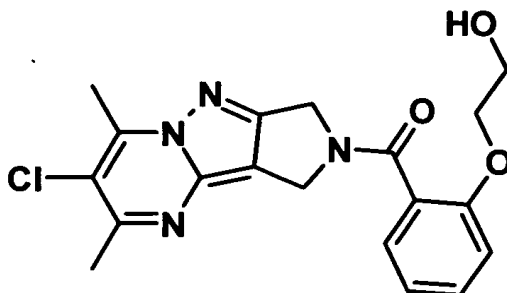
10 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (Chem Impex). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano / EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (181 mg, 92%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,46-7,27 (m, 4H), 5,06-4,98 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,14-3,94 (m, 2H), 3,56 (s a, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,65-2,56 (m, 4H), 2,32-2,17 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,44-1,38 (m, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 99,4%, t_R 3,80 min. UPLC/EM: (EM+) 551,5 ([M+H]⁺), (EM-) 549,6 ([M-H]⁻).

20 Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-metanona

25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico. Tras la purificación mediante cristalización en EtOH caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (64 mg, 45%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,46-7,27 (m, 4H), 5,06-5,00 (m, 2H), 4,63-4,58 (m, 2H), 3,54 (s a, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,65 (dd, J = 10,9, 2,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,59-1,35 (m, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 99,2%, t_R 2,40 min. UPLC/EM: (EM+) 451,5 ([M+H]⁺).

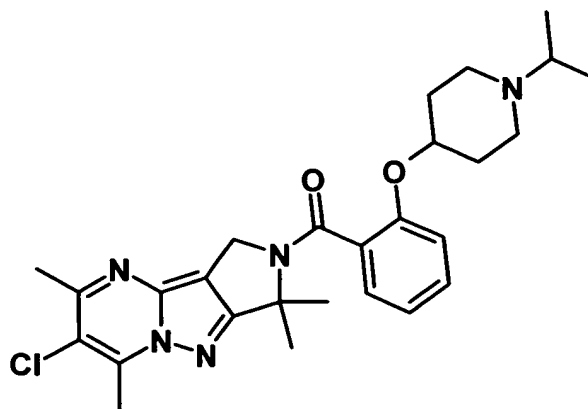
30 **Ejemplo 114: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-hidroxil-etoxi)-fenil]-metanona**



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método F partiendo de ácido 2-(2-

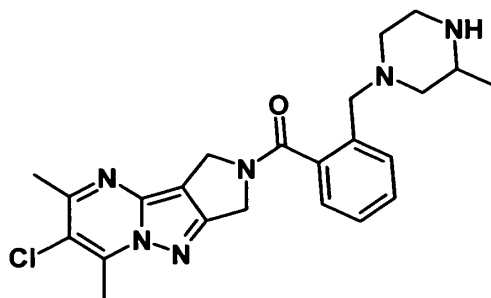
hidroxil-etoxi)-benzoico y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa dirigida por masas produciendo el compuesto del título (43 mg, 14%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,43-7,33 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 2H), 5,03 (s, 0,7H), 5,02 (s, 1,3H), 4,68 (s, 1,3H), 4,65 (s, 0,7H), 4,24-4,21 (m, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,61 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 3,06 min. UPLC/EM: (EM+) 387,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 115: (6-Cloro-1,1,5,7-tetrametil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona



Se agitó una mezcla del ejemplo 100 (98 mg; 0,22 mmol; 1 eq.), acetona (95 μl; 1,3 mmol; 6 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (183 mg; 0,86 mmol; 4 eq.) y AcOH (15 μl; 0,26 mmol; 1 eq.) en DCE (5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron acetona (95 μl; 1,3 mmol; 6 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (183 mg; 0,86 mmol; 4 eq.) y AcOH (15 μl; 0,26 mmol; 1 eq.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió NaOH 1 M y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (MeOH del 5% al 20% en DCM) produjo el compuesto del título (78 mg, 72%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,44-7,33 (m, 1H), 7,24 (dd, J= 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,00 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 4,61-4,42 (m, 2H), 4,42-4,27 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,63-2,52 (m, 4H), 2,36-2,21 (m, 2H), 1,98-1,74 (m, 8H), 1,68-1,44 (m, 2H), 0,79 (d, J= 6,2 Hz, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 86,3%, t_R 3,27 min. UPLC/EM: (EM+) 496,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 116: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona



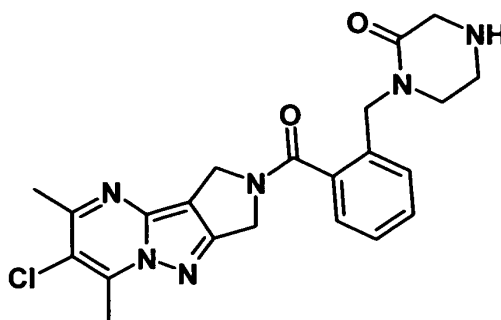
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-2-metil-piperazin-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método C partiendo del producto intermedio Z3 y éster terc-butílico del ácido 2-metil-piperazin-1-carboxílico (Apollo Scientific). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano / EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (177 mg, 85%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,42-7,28 (m, 4H), 5,11-4,90 (m, 2H), 4,71-4,49 (m, 2H), 4,16-4,03 (m, 1H), 3,80 (s a, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,29 (s a, 1H), 2,93-2,59 (m, 9H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 9H), 0,94-0,86 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,9%, t_R 3,70 min. UPLC/EM: (EM+) 539,6 ([M+H]⁺), (EM-) 537,7 ([M-H]⁻).

Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-2-metil-piperazin-1-carboxílico. Tras la purificación mediante cristalización en ACN caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (62 mg, 49%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,27 (m, 4H), 5,02-4,96 (m, 2H), 4,64-4,50 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,91 (s, 1,9H), 2,85 (s, 1,1 H), 2,82-2,63 (m, 4,1 H), 2,60 (s, 1,9H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,66 (t, J =10,4 Hz, 1H), 0,91-0,84 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,9%, t_R 2,30 min. UPLC/EM: (EM+) 439,4 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 195-200°C (ACN).

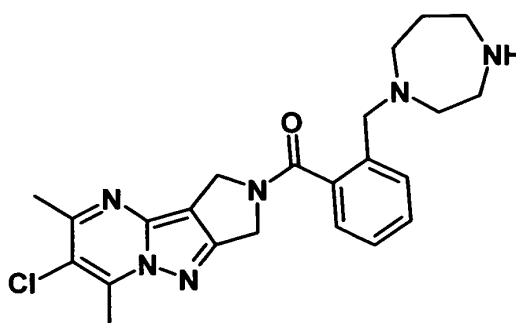
10 **Ejemplo 117:** 1-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-piperazin-2-ona

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

15 Se añadió hidruro de sodio (55-65%, 21 mg, 0,54 mmol) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-oxopiperazin-1-carboxílico (107 mg, 0,54 mmol) en THF anhidro (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 45 minutos, entonces se añadió el producto intermedio Z3 (150 mg, 0,36 mmol). Tras 24 horas de agitación a TA, se diluyó la mezcla de reacción con THF/DCM (2:1, 150 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró a vacío. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/THF), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (101 mg, 52%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,33 (m, 4H), 5,02-4,96 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,90 (s, 1,9H), 2,84 (s, 1,1H), 2,69 (s, 1,1 H), 2,61 (s, 1,9H), 1,47-1,41 (m, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 98,7%, t_R 3,95 min. UPLC/EM: (EM+) 539,5 ([M+H]⁺), (EM-) 537,5 ([M-H]⁻).

Etapa 2: 1-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-piperazin-2-ona

25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico. Tras la purificación mediante cristalización en ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (34 mg, 44%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,47-7,32 (m, 4H), 5,02-4,96 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,57-4,51 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,90 (s, 1,9H), 2,84 (s, 1,1 H), 2,68 (s, 1,1H), 2,60 (s, 1,9H). HPLC (máx. de absorción) del 99,2%, t_R 2,48 min. UPLC/EM: (EM+) 439,4 ([M+H]⁺), (EM-) 437,4 ([M-H]⁻). Punto de fusión: 176-183°C (ACN).

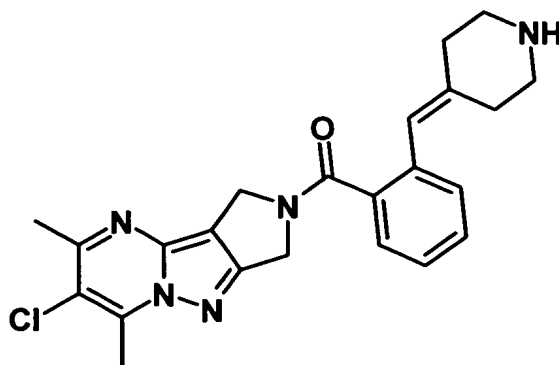
Ejemplo 118: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenil)-metanona

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-[1,4]diazepan-1-carboxílico

5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y éster terc-butílico del ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano / EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (170 mg, 88%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,40-7,27 (m, 4H), 5,03-4,97 (m, 2H), 4,60-4,53 (m, 2H), 3,69 (s a, 2H), 3,31-3,14 (m, 4H), 2,91 (s, 1,9H), 2,85 (s, 1,1H), 2,70 (s, 1,1H), 2,61 (s, 1,9H), 2,60-2,52 (m, 4H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 98,4%, t_R 3,55 min. UPLC/EM: (EM+) 539,5 ([M+H]⁺), (EM-) 537,5 ([M-H]⁻).

10 Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-fenil)-metanona

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-[1,4]diazepan-1-carboxílico. Tras la purificación mediante suspensión en ACN caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino (87 mg, 67%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,27 (m, 4H), 5,06-4,98 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,72 (s a, 2H), 2,91 (s, 1,8H), 2,85 (s, 1,2H), 2,72-2,54 (m, 11H), 1,62-1,51 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,6%, t_R 2,20 min. UPLC/EM: (EM+) 439,4 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 185-192°C (ACN).

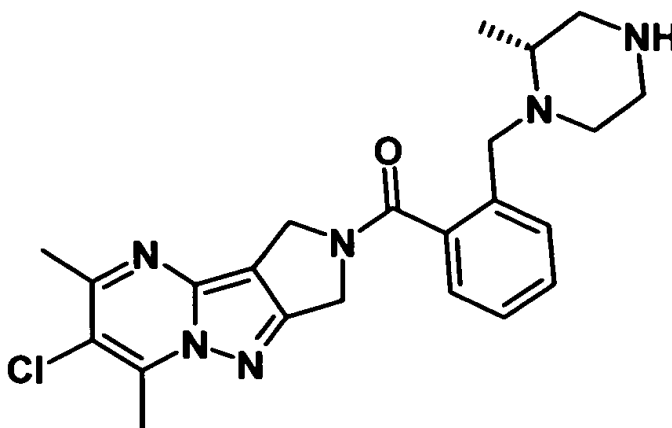
Ejemplo 119: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-piperidin-4-iliden-metil-fenil)-metanona20 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-benciliden]-piperidin-1-carboxílico

25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método F partiendo del producto intermedio B11 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante recristalización en ACN produciendo el compuesto del título (80 mg, 58%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,40-7,31 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,00 (s, 0,7H), 4,99 (s, 1,3H), 4,46 (s, 1,3H), 4,43 (s, 0,7H), 3,41-3,33 (m, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 98,8%, t_R 4,84 min. UPLC/EM: (EM+) 522,4 ([M+H]⁺).

30 Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-piperidin-4-iliden-metil-fenil)-metanona

35 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-benciliden]-piperidin-1-carboxílico (80 mg; 0,15 mmol; 1 eq.) y TFA (1 ml) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua, se hizo el pH básico con NaOH 5 M y se extrajo con DCM (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío produciendo el compuesto del título (40 mg, 62%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,41-7,25 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 5,01-5,00 (m, 2H), 4,47-4,45 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,85-2,78 (m, 5H), 2,69 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,26-2,23 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 96%, t_R 2,63 min. UPLC/EM: (EM+) 422,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 120: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((R)-2-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona



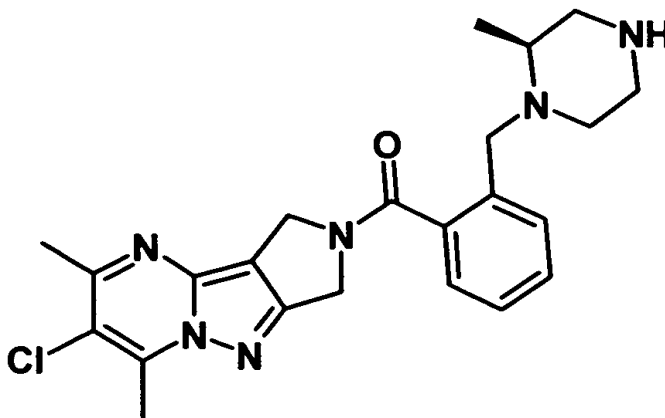
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (R)-4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-3-metil-piperazin-1-carboxílico

- 5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y éster terc-butílico del ácido (R)-3-metil-piperazin-1-carboxílico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (150 mg, 76%). HPLC (máx. de absorción) del 97,2%, t_R 3,55 min. UPLC/EM: (EM+) 539,5 ([M+H]⁺).

Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((R)-2-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona

- 10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de éster terc-butílico del ácido (R)-4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-3-metil-piperazin-1-carboxílico. Tras la purificación mediante cristalización en ACN caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino (55 mg, 47%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,37-7,27 (m, 4H), 5,11-4,91 (m, 2H), 4,66-4,54 (m, 2H), 4,23 (s a, 1H), 3,07 (s a, 1H), 2,91 (s, 1,8H), 2,85 (s, 1,2H), 2,71-2,56 (m, 6H), 2,54-2,38 (m, 1H), 2,38-2,21 (m, 1H), 2,21-1,94 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,1%, t_R 2,31 min. UPLC/EM: (EM+) 439,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 121: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((S)-2-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona



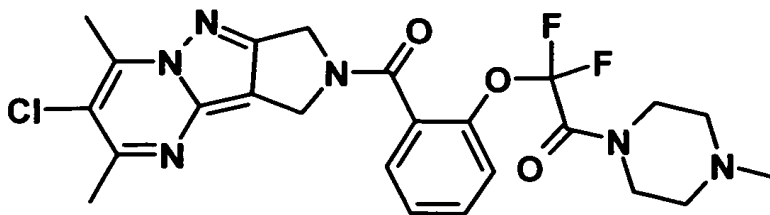
- 20 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (S)-4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-3-metil-piperazin-1-carboxílico

- 25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y éster terc-butílico del ácido (S)-3-metil-piperazin-1-carboxílico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (159 mg, 80%). HPLC (máx. de absorción) del 97,2%, t_R 3,55 min. UPLC/EM: (EM+) 539,5 ([M+H]⁺).

Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((S)-2-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de éster terc-butílico del ácido (S)-4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-3-metil-piperazin-1-carboxílico. Tras la purificación mediante cristalización en ACN caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino (54 mg, 48%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,37-7,27 (m, 4H), 5,11-4,91 (m, 2H), 4,66-4,54 (m, 2H), 4,23 (s a, 1H), 3,07 (s a, 1H), 2,91 (s, 1,8H), 2,85 (s, 1,2H), 2,71-2,56 (m, 6H), 2,54-2,38 (m, 1H), 2,38-2,21 (m, 1H), 2,21-1,94 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,9%, t_R 2,29 min. UPLC/EM: (EM+) 439,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 122: 2-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-2,2-difluoro-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona



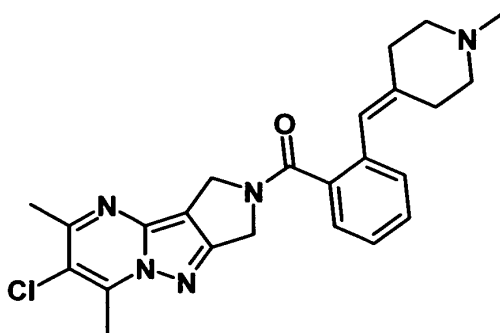
Etapas 1: 2-Bromo-2,2-difluoro-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

Se añadió 1-metil-piperazina (1,23 g; 12,3 mmol; 5 eq.) a una disolución de éster etílico del ácido bromo-difluoro-acético (500 mg; 2,46 mmol; 1 eq.) en THF (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. Se tomó el residuo en EA, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (450 mg, 71%) como un aceite amarillo.

Etapas 2: 2-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-2,2-difluoro-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

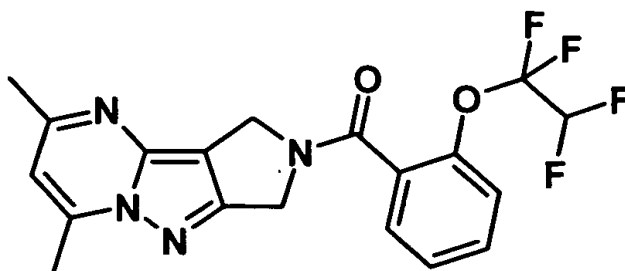
Se añadió NaH (55-65%, 16 mg; 0,4 mmol; 1,1 eq.) a una disolución del producto intermedio Z4 (125 mg; 0,36 mmol; 1 eq.) en DMF (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos tras lo cual se añadió 2-bromo-2,2-difluoro-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (94 mg; 0,36 mmol; 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 2 horas. Tras la concentración a vacío, la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (30 mg, 16%) como una espuma blanca. HPLC (máx. de absorción) del 94,3%, t_R 2,95 min. UPLC/EM: (EM+) 519,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 123: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-metil-piperidin-4-iliden-metil)-fenil]-metanona



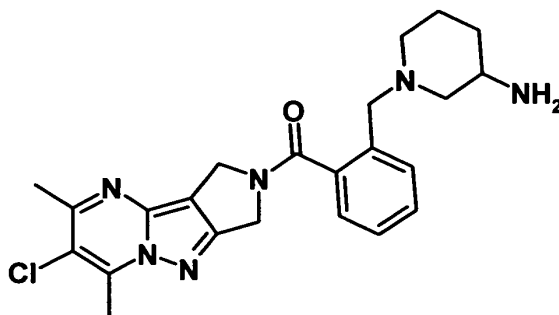
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método F partiendo del producto intermedio B12 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa dirigida por masas produciendo el compuesto del título (71 mg, 38%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 7,47-7,29 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,00-4,98 (m, 2H), 4,58-4,44 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,83-2,72 (m, 4H), 2,69 (s, 1H), 2,64-2,60 (m, 4H), 2,53-2,49 (m, 3H), 2,46 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 2,70 min. UPLC/EM: (EM+) 436,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 124: (5,7-Dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona



5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de ácido 2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico y el producto intermedio A10. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (de DCM a MeOH al 2% en DCM) produciendo el compuesto del título (98 mg, 54%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,66-7,58 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 2H), 6,94-6,83 (m, 1H), 6,75-6,52 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,56-4,47 (m, 2H), 2,68 (s a, 2H), 2,65 (s a, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,45 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,0%, t_R 3,47 min. UPLC/EM: (EM+) 409,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 125: [2-(3-Amino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



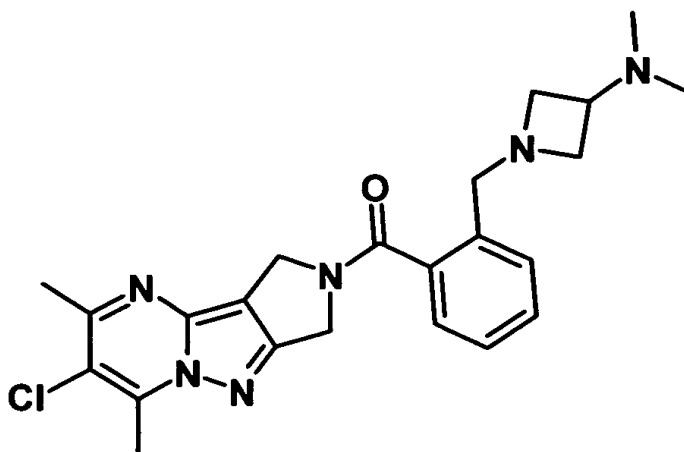
10 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido {1-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-piperidin-3-il}-carbámico

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y éster terc-butílico del ácido piperidin-3-il-carbámico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (168 mg, 85%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,43-7,27 (m, 4H), 5,14-4,80 (m, 3H), 4,67-4,47 (m, 2H), 3,75-3,33 (m, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,65-2,50 (m, 3H), 2,27 (s a, 3H), 1,62-1,18 (m, 13H). HPLC (máx. de absorción) del 97,9%, t_R 3,49 min. UPLC/EM: (EM+) 539,5 ([M+H]⁺), (EM-) 537,5 ([M-H]⁻).

20 Etapa 2: [2-(3-Amino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

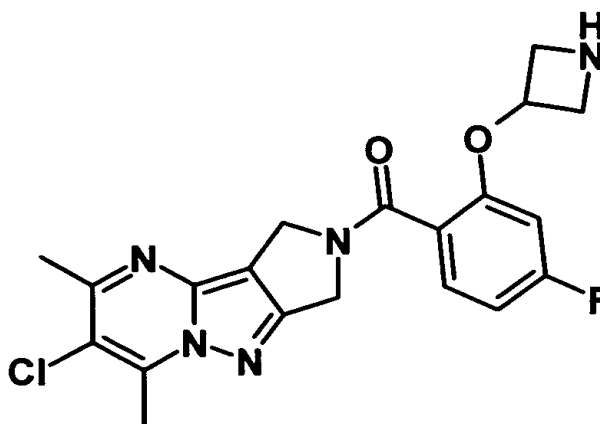
25 Se añadió éster terc-butílico del ácido {1-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-piperidin-3-il}-carbámico (160 mg, 0,30 mmol) en una disolución 4 N de HCl en dioxano (2 ml, 8 mmol), seguido por agua (0,5 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 2 horas, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua (5 ml) y una disolución acuosa 1 N de NaOH (15 ml), entonces se extrajo con DCM (2x25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Tras la purificación mediante cristalización en ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (46 mg, 35%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,47-7,31 (m, 4H), 4,83 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,42 (s a, 2H), 2,85 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,70-2,43 (m, 5H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,46-1,31 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 1,02-0,83 (m, 1H), 0,83-0,65 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 99,4%, t_R 2,21 min. UPLC/EM: (EM+) 439,3 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 165-170°C (ACN).

Ejemplo 126: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-dimetilamino-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y diclorhidrato de azetidín-3-il-dimetil-amina (Matrix Scientific). Tras la purificación mediante cristalización en ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (71 mg, 44%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,46-7,30 (m, 4H), 4,87 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,85 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,64-2,49 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,85 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 96,6%, t_R 2,28 min. UPLC/EM: (EM⁺) 439,3 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 159-162°C (ACN).

Ejemplo 127: [2-(Azetidín-3-iloxi)-4-fluoro-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

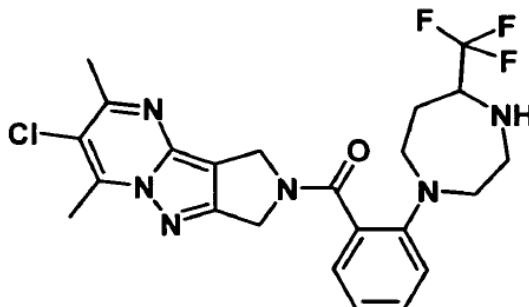


Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-azetidín-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B13 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (heptanos/EA) produjo el compuesto del título (472 mg, 95%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 98,4%, t_R 4,41 min. UPLC/EM: (EM⁺) 516,2 ([M+H]⁺).

Etapa 2: [2-(Azetidín-3-iloxi)-4-fluoro-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

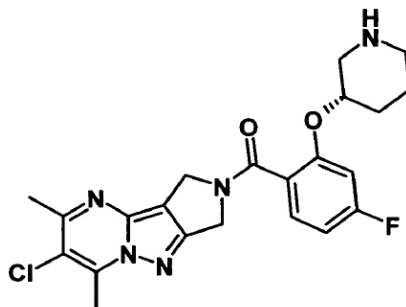
Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-azetidín-1-carboxílico (472 mg; 0,91 mmol; 1 eq.) y TFA (4 ml) en DCM (4 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua, se hizo el pH básico con NaOH 5 M y se extrajo con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se trituró el sólido resultante en agua y se eliminó mediante filtración produciendo el compuesto del título (70 mg, 18%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,31 (m, 1H), 6,80-6,72 (m, 1H), 6,38 (dt, J= 10,5, 2,0 Hz, 1H), 5,04-4,96 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,63 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 94,9%, t_R 2,56 min. UPLC/EM: (EM⁺) 416,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 128: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(5-trifluorometil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-metanona5 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenil]-7-trifluorometil-[1,4]diazepan-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B14 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (del 25% al 50% de EA en heptano) produjo el compuesto del título (90 mg, 42%) como un aceite incoloro. HPLC (máx. de absorción) del 88,2%, t_R 5,29 min. UPLC/EM: (EM+) 593,4 ([M+H]⁺).

10 Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(5-trifluorometil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-metanona

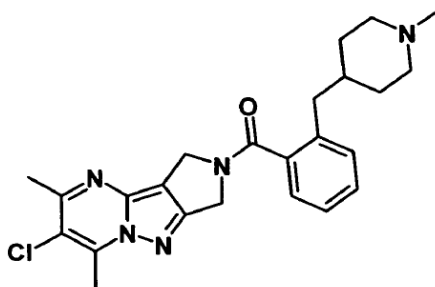
15 Se agitó una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenil]-7-trifluorometil-[1,4]diazepan-1-carboxílico (90 mg; 0,15 mmol; 1 eq.) en una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,38 ml; 1,52 mmol; 10 eq.) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,38 ml; 1,52 mmol; 10 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos. Tras la concentración a vacío, la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (14 mg, 17%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) 10,12 (s a, 2H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,04 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 4,67-4,28 (m, 3H), 4,22-3,74 (m, 4H), 3,62-3,45 (m, 2H), 2,85 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 94,6%, t_R 2,94 min. UPLC/EM: (EM+) 493,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 129: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((S)-piperidin-3-iloxi)-fenil]-metanona**Quiral**25 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (S)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico

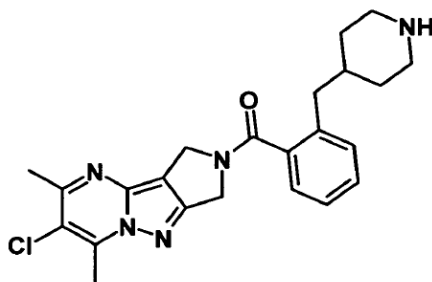
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B15 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (heptanos/EA) produjo el compuesto del título (288 mg, 91%) como un sólido blanquecino. HPLC (máx. de absorción) del 98,8%, t_R 4,73 min. UPLC/EM: (EM+) 544,3 ([M+H]⁺).

Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((S)-piperidin-3-iloxi)fenil]-metanona

5 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido (S)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (288 mg; 0,53 mmol; 1 eq.) y TFA (3 ml) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua, se hizo el pH básico con NaOH 5 M se extrajo con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se trituró el sólido resultante en agua y se eliminó mediante filtración produciendo el compuesto del título (82 mg, 35%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,36-7,29 (m, 1H), 6,78-6,68 (m, 2H), 5,01-4,99 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,29- .23 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,78-1,56 (m, 3H), 1,51-1,36 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 98,7%, t_R 2,82 min. UPLC/EM: (EM+) 444,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 130: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-metanona

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método F partiendo del producto intermedio B16 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (35 mg, 22%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,37-7,23 (m, 4H), 5,03-5,00 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,79-2,72 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,61-2,58 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 3H), 1,34-1,19 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 2,75 min. UPLC/EM: (EM+) 438,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 131: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-piperidin-4-ilmetil-fenil)-metanonaEtapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-piperidin-1-carboxílico

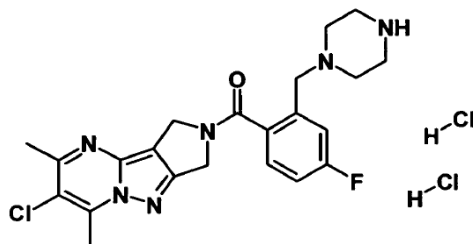
25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método F partiendo del producto intermedio B17 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (210 mg, 47%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 99,8%, t_R 4,93 min. UPLC/EM: (EM+) 524,5 ([M+H]⁺).

Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-piperidin-4-ilmetil-fenil)-metanona

30 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-piperidin-1-carboxílico (210 mg; 0,4 mmol; 1 eq.) y TFA (2 ml) en DCM (2 ml) a

temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua, se hizo el pH básico con NaOH 5 M y se extrajo con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró produciendo el compuesto del título (131 mg, 77%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,24 (m, 4H), 5,04-5,01 (m, 2H), 4,51 (s, 1,3H), 4,48 (s, 0,7H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,61-2,57 (m, 4H), 2,53-2,43 (m, 2H), 1,80-1,57 (m, 4H), 1,19-1,06 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 2,75 min. UPLC/EM: (EM+) 424,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 132: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(4-fluoro-2-piperazin-1-ilmetil-fenil)-metanona, diclorhidrato



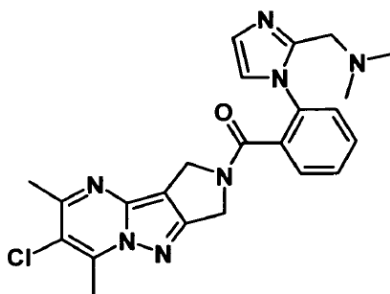
10 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-bencil]-piperazin-1-carboxílico

Se preparó una mezcla del producto intermedio B4 (80%, 391 mg, 0,92 mmol), el producto intermedio A3 (287 mg, 1,11 mmol), T3P (50% en DMF, 1,00 ml, 1,68 mmol) y DIEA (0,47 ml, 2,77 mmol) en DMF anhidra (6 ml) y se calentó a 60°C durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con una disolución acuosa 1 N de NaOH y se extrajo con EtOAc (50 + 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío proporcionando un aceite amarillo. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (141 mg, 24%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,31 (m, 1H), 7,19-6,92 (m, 2H), 5,01-4,95 (m, 2H), 4,58-4,51 (m, 2H), 3,58 (s a, 2H), 3,17-3,09 (m, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,43-2,29 (m, 4H), 1,37 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 84,6%, t_R 3,46 min. UPLC/EM: (EM+) 543,5 ([M+H]⁺), (EM-) 541,5 ([M-H]⁻).

20 Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-4-fluoro-2-piperazin-1-ilmetil-fenil-metanona, diclorhidrato

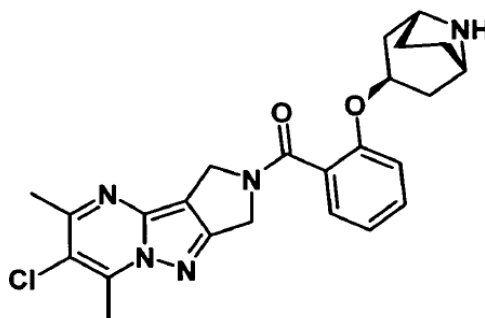
Se añadió éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-bencil]-piperazin-1-carboxílico (133 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de una disolución 4 N de HCl en dioxano (2 ml, 8,0 mmol) y agua (0,4 ml). Tras 1 hora de agitación a TA, se diluyó la mezcla de reacción con una disolución acuosa 1 N de NaOH (15 ml) y se extrajo con DCM (3x25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoníaco acuoso al 28%), se obtuvo el compuesto original como un sólido blanco. Se disolvió el sólido en DCM (2 ml), entonces se añadió una disolución 2 N de HCl en Et₂O (0,5 ml), seguido por Et₂O (2 ml). Se eliminó el precipitado mediante filtración, se lavó con Et₂O (3x) y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (34 mg, 32%). ¹H-RMN (D₂O) δ 7,76-7,67 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,40-3,21 (m, 8H), 2,80 (s, 1,5H), 2,76 (s, 1,5H), 2,63 (s, 1,5H), 2,57 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,9%, t_R 2,39 min. UPLC/EM: (EM+) 443,4 ([M+H]⁺), (EM-) 441,4 ([M-H]⁻).

35 **Ejemplo 133: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-fenil]-metanona**



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B18 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₄OH) produjo el compuesto del título (45 mg, 47%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,81-7,55 (m, 4H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,02-6,90 (m, 1H), 4,84-4,51 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 2,87-2,75 (m, 3H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,38-2,12 (m, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 97,2%, t_R 2,55 min. UPLC/EM: (EM+) 450,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 134: {2-[(1S,3R,5R)-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)oxi]-fenil}-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



10 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

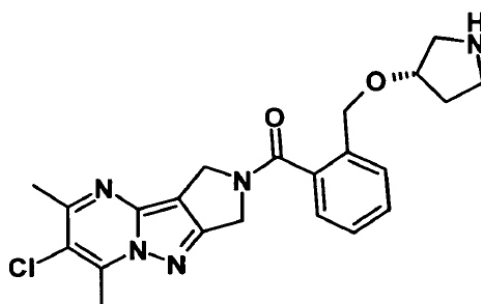
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B19 y el producto intermedio A3. Tras la finalización, se añadió agua y se eliminó el precipitado mediante filtración produciendo el compuesto del título (114 mg, 65%) como un sólido amarillo pálido. HPLC (máx. de absorción) del 98,9%, t_R 4,76 min. UPLC/EM: (EM+) 552,3 ([M+H]⁺).

Etapa 2: {2-[(1S,3R,5R)-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)oxi]-fenil}-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (114 mg; 0,21 mmol; 1 eq.) y una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml; 8 mmol; 38,7 eq.) a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con NaOH 0,1 M y se extrajo con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La cristalización en ACN produjo el compuesto del título (66 mg, 71%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,49-7,35 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 1H), 7,10-6,92 (m, 2H), 4,96-4,67 (m, 3H), 4,67-4,40 (m, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,84 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,43-2,15 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,55-1,32 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 98,4%, t_R 2,66 min. UPLC/EM: (EM+) 452,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 135: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((S)-pirrolidin-3-iloximetil)-fenil]-metanona

Quiral

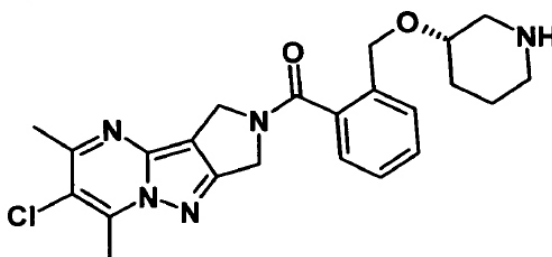


Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (S)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-benciloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

5 Se añadió hidruro de sodio (55-65%; 23,4 mg; 0,54 mmol; 1,5 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (S)-3-hidroxil-pirrolidin-1-carboxílico (100 mg; 0,54 mmol; 1,5 eq.) en THF (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos tras lo cual se añadió el producto intermedio Z3 (150 mg; 0,36 mmol; 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se diluyó con DCM. Se lavó la disolución con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (heptanos/EA) produjo el compuesto del título (60 mg, 32%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 4,36 min.

10 Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((S)-pirrolidin-3-iloximetil)-fenil]-metanona

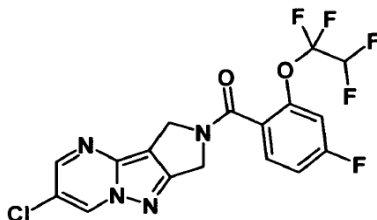
15 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido (S)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-benciloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (60 mg; 0,11 mmol; 1 eq.) y TFA (2 ml) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua, se hizo el pH básico con NaOH 5 M y se extrajo con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró produciendo el compuesto del título (49 mg, cuantitativo) como un sólido blanquecino. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,46-7,33 (m, 4H), 5,02-4,95 (m, 2H), 4,68-4,46 (m, 4H), 4,21 (m, 1H), 3,26-2,97 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 3H), 2,70-2,58 (m, 3H), 1,96-1,59 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 2,56 min. UPLC/EM: (EM+) 426,2 ([M+H]⁺).

20 **Ejemplo 136: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((S)-piperidin-3-iloximetil)-fenil]-metanona****Quiral**Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (S)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-benciloxi]-piperidin-1-carboxílico

25 Se añadió hidruro de sodio (55-65%; 23,4 mg; 0,54 mmol; 1,5 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (S)-3-hidroxil-piperidin-1-carboxílico (108 mg; 0,54 mmol; 1,5 eq.) en THF (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos tras lo cual se añadió el producto intermedio Z3 (150 mg; 0,36 mmol; 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con DCM. Se lavó la disolución con agua luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (heptano/EA) produjo el compuesto del título (50 mg, 26%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 99,2%, t_R 4,71 min. UPLC/EM: (EM+) 540,5 ([M+H]⁺).

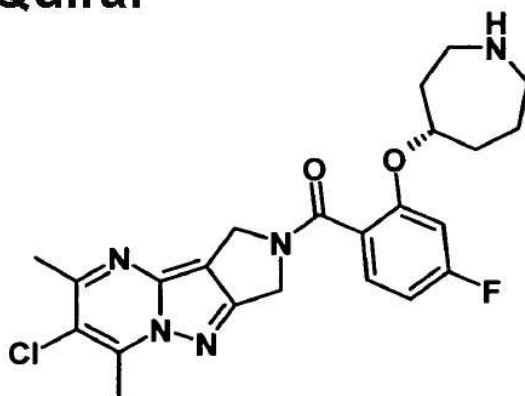
Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-((S)-piperidin-3-iloximetil)-fenil]-metanona

35 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido (S)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-benciloxi]-piperidin-1-carboxílico (50 mg; 0,09 mmol; 1 eq.) y TFA (2 ml) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua, se hizo el pH básico con NaOH 5 M y se extrajo con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró produciendo el compuesto del título (40 mg, 98%) como un sólido blanquecino. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,39-7,26 (m, 4H), 5,03-4,88 (m, 2H), 4,63-4,47 (m, 4H), 3,63-3,30 (m, 1H), 2,94-2,71 (m, 5H), 2,62-2,53 (m, 3H), 1,83-0,72 (m, 7H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 2,63 min. UPLC/EM: (EM+) 440,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 138: (6-Cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona

5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A4 y el producto intermedio B5. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH) y suspensión en ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino (409 mg, 54%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,61 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 9,59 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 8,64 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 8,60 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 7,76-7,66 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 6,76 (tt, J= 51,5, 3,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,56 (s, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 99,7%, t_R 4,02 min. UPLC/EM: (EM⁺) 433,1 ([M+H]⁺). Punto de fusión: 208-210°C.

10 **Ejemplo 139: [2-((S)-Azepan-4-iloxi)-4-fluoro-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona**

Quiral

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (S)-4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-azepan-1-carboxílico

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio Z2 y éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-azepan-1-carboxílico. Tras el tratamiento final la purificación mediante cromatografía en columna (del 50% al 80% de EA en heptano) seguido por separación quiral (CFS - Chiralcel OJ-H) produjo el compuesto del título (180 mg, 28%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 90,6%, t_R 4,96 min. UPLC/EM: (EM⁺) 558,5 ([M+H]⁺).

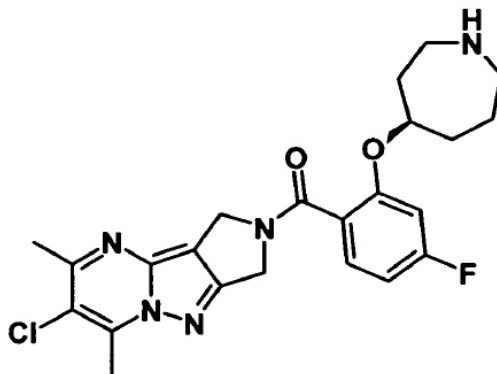
20 Etapa 2: Sal del ácido [2-((S)-azepan-4-iloxi)-4-fluoro-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanonafórmico

25 Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido (S)-4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-azepan-1-carboxílico (180 mg; 1,11 mmol; 1 eq.) en una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó el residuo con NaOH 0,1 M y se extrajo con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (38 mg, 7%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,37 (ddd, J= 8,5, 6,8, 3,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J= 11,7, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (td, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,93-4,72 (m, 3H), 4,54 (d, J= 15,1 Hz, 2H), 3,03-2,75 (m, 6,7H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,11-1,49 (m, 6,3H). HPLC (máx. de absorción) del 90,3%, t_R 2,91 min. UPLC/EM: (EM⁺) 458,4 ([M+H]⁺).

30

Ejemplo 140: [2-((R)-Azepan-4-iloxi)-4-fluoro-fenil-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

Quiral



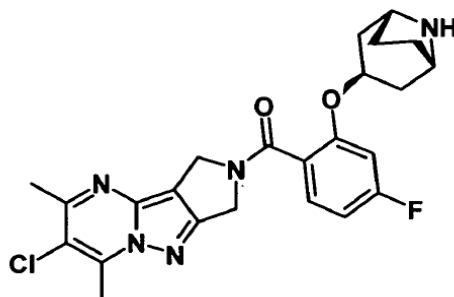
5 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (R)-4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-azepan-1-carboxílico

Se aisló el compuesto del título (173 mg, 28%) como un sólido blanco durante la separación quiral descrita en el ejemplo 139, etapa 1. HPLC (máx. de absorción) del 99,2%, t_R 4,95 min. UPLC/EM: (EM+) 558,5 ([M+H]⁺).

Etapa 2: [2-((R)-Azepan-4-iloxi)-4-fluoro-fenil]-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

10 Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido (R)-4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-azepan-1-carboxílico (173 mg; 0,31 mmol; 1 eq.) en una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó el residuo con NaOH 0,1 M y se extrajo con DCM (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (27 mg, 17%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,37 (ddd, J= 8,5, 6,8, 3,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J= 11,8, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (td, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,88-4,72 (m, 2H), 4,54 (d, J= 15,8 Hz, 2H), 3,10-2,74 (m, 7H), 2,61 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,11-1,49 (m, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 96,2%, t_R 2,91 min. UPLC/EM: (EM+) 458,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 141: {2-[(1S,3R,5R)-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)oxi]-4-fluoro-fenil-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

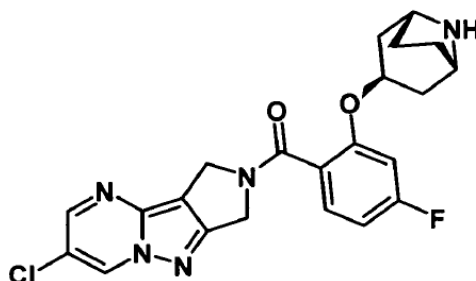


20 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B20 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (del 20% al 60% de EA en heptano) produjo el compuesto del título (532 mg, 85%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 96,2%, t_R 5,00 min. UPLC/EM: (EM+) 570,3 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Clorhidrato de {2-[(1S,3R,5R)-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)oxi]-4-fluoro-fenil}-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

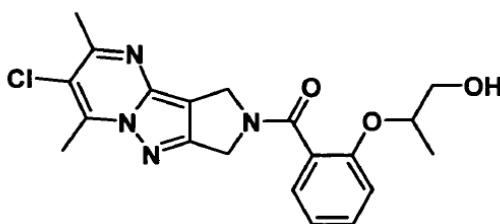
5 Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (532 mg; 0,93 mmol; 1 eq.) en una disolución 4 M de HCl, 1,4-dioxano (5 ml; 20,00 mmol; 21,4 eq.) y MeOH (1 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. Se añadió agua y se concentró la disolución resultante a vacío. Se suspendió el residuo en tolueno y se concentró a vacío. La cristalización en iPrOH produjo el compuesto del título (116 mg, 25%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 2H), 7,40 (ddd, J= 8,4, 6,8, 2,9 Hz, 1H), 7,16 (dt, J= 11,8, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (td, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,82 (t, J= 9,2 Hz, 3H), 4,58 (d, J= 14,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,29 (d, J= 15,0 Hz, 2H), 2,13 - 1,67 (m, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%, t_R 2,84 min. UPLC/EM: (EM+) 470,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 142: Clorhidrato de {2-[(1S,3R,5R)-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)oxi]-4-fluoro-fenil}-(6-cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanonaEtapa 1: Éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-[2-(6-cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B20 y el producto intermedio A4. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cristalización en heptano/MTBE produjo el compuesto del título (135 mg, 76%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 97,5%, t_R 4,58 min. UPLC/EM: (EM+) 542,2 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Clorhidrato de {2-[(1S,3R,5R)-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)oxi]-4-fluoro-fenil}-(6-cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

25 Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-[2-(6-cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (135 mg; 0,25 mmol; 1 eq.) en una disolución 4 M de HCl, 1,4-dioxano (1 ml; 4 mmol; 16 eq.) y MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. Se añadió agua y se concentró la disolución resultante a vacío. Se suspendió el residuo en tolueno y se concentró a vacío. La cristalización en iPrOH produjo el compuesto del título (27 mg, 22%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,60 (dd, J= 4,9, 2,3 Hz, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,62 (dd, J= 11,6, 2,3 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J= 8,6, 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J=11,8 Hz, 1H), 6,89 (td, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,83 (s a, 3H), 4,61 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,29 (d, J= 14,3 Hz, 2H), 2,08-1,71 (m, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 96,7%, t_R 2,44 min. UPLC/EM: (EM+) 442,3 ([M+H]⁺).

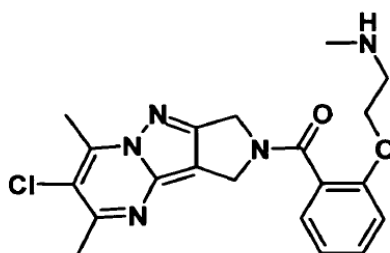
Ejemplo 143: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

Etapa 1: {2-[2-(Terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etoxi]-fenil}-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B21 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (del 15% al 30% de EA en ciclohexano) produjo el compuesto del título (540 mg, 47%) como una espuma amarilla. HPLC (máx. de absorción) del 94,4%, t_R 3,34 min. UPLC/EM: (EM+) 515,4 ([M+H]⁺).

Etapa 2: (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-hidroxil-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

Se añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutil-amonio en THF (1,26 ml; 1,26 mmol; 1,2 eq.) a una disolución fría (0°C) de {2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etoxi]-fenil}-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona (540 mg; 1,05 mmol; 1 eq.) en THF (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras la dilución con EA, se lavó la disolución con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EA al 50% en ciclohexano a EA) produjo el compuesto del título (200 mg, 48%) como una espuma blanca. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,52-7,36 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 1H), 7,23-7,14 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,09-6,96 (m, 1H), 4,96-4,73 (m, 3H), 4,55-4,38 (m, 2H), 3,51-3,37 (m, 2H), 2,84 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 1,24-1,11 (dd, J= 6,2, 2,3 Hz, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,1%, t_R 3,35 min. UPLC/EM: (EM+) 401,2 ([M+H]⁺).

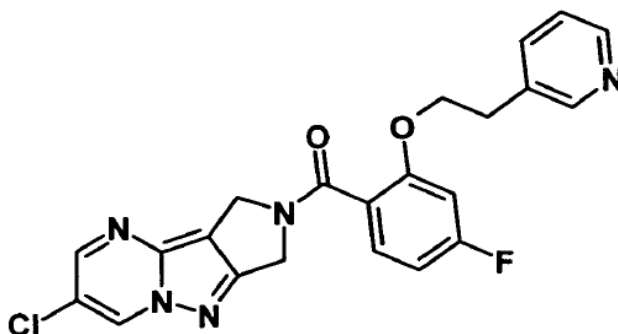
Ejemplo 144: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-metanonaEtapa 1: Éster terc-butílico del ácido {2-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-etil}-metil-carbámico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B22 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (del 25% al 50% de EA en heptano) produjo el compuesto del título (1,54 g, 81%) como una espuma amarilla. HPLC (máx. de absorción) del 94,5%, t_R 4,44 min. UPLC/EM: (EM+) 500,2 ([M+H]⁺).

Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-metanona

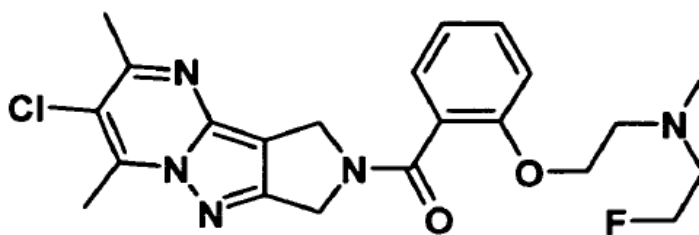
Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido {2-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-etil}-metil-carbámico (1,54 mg; 3,08 mmol; 1 eq.) en una disolución 4 M de HCl, 1,4-dioxano (7,7 ml; 30,8 mmol; 10 eq.) y DCM (25 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se concentró a vacío. Tras la dilución con DCM, se lavó la disolución con Na₂CO₃ ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (1,2 g, 89%) con un polvo amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,12 (s a, 2H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,04 (t, J =7,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J =8,3 Hz, 2H), 4,67-4,28 (m, 3H), 4,22-3,74 (m, 4H), 3,62-3,45 (m, 2H), 2,85 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 94,7%, t_R 2,61 min. UPLC/EM: (EM+) 400,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 145: (6-Cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-piridin-3-il-etoxi)-fenil]-metanona



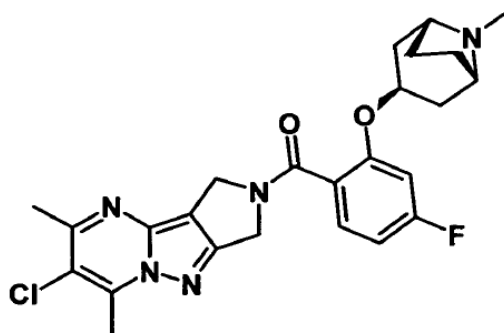
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio Z2 y 2-piridin-3-il-etanol. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 40% en heptano a EA) seguido por recristalización en EA produjo el compuesto del título (60 mg, 46%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,63 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 9,60 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 8,66 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 8,59 (d, J= 2,3 Hz, 0,5H), 8,39-8,28 (m, 1H), 7,92-7,68 (m, 1H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 1H), 6,96-6,74 (m, 2H), 4,84-4,67 (m, 2H), 4,32 (t, J= 5,9 Hz, 2H), 4,20-3,98 (m, 2H), 2,96 (t, J= 5,8 Hz, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 98,0%, t_R 2,40 min. UPLC/EM: (EM+) 438,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 146: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-{2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-etoxi}-fenil)-metanona



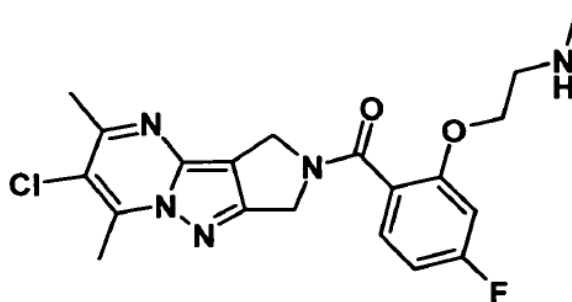
Se agitó una mezcla del ejemplo 144 (100 mg; 0,23 mmol; 1 eq.), 1-bromo-2-fluoro-etano (47 mg; 0,37 mmol; 1,6 eq.) y NaHCO₃(193 mg; 2,29 mmol; 10 eq.) en DMF a 100°C durante 30 minutos. Se añadió 1-bromo-2-fluoro-etano (47 mg; 0,37 mmol; 1,6 eq.) y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 30 minutos entonces se concentró a vacío. Tras la dilución con EA, se lavó la disolución con NaHCO₃ ac. sat., luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 10% de MeOH en EA) produjo el compuesto del título (50 mg, 49%) como una espuma blanca. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,51-7,39 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 7,15 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,04 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J= 7,3 Hz, 2H), 4,59 (d, J= 19,7 Hz, 2H), 4,37 (td, J= 5,0, 3,2 Hz, 1H), 4,21 (td, J= 5,1, 3,3 Hz, 1H), 4,12 (t, J= 5,3 Hz, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,71 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 97,5%, t_R 2,65 min. UPLC/EM: (EM+) 446,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 147: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((1S,3R,5R)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-fenil]-metanona



Se agitó una mezcla del ejemplo 141 (256 mg; 0,54 mmol; 1 eq.), paraformaldehído (491 mg; 5,45 mmol; 10 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (231 mg; 1,09 mmol; 2 eq.) en DCE (5 ml) a reflujo durante 3 días. Se añadió NaOH 0,1 M y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se suspendió el residuo en una disolución 1,25 M de HCl en MeOH y se evaporó el disolvente a vacío. Se tomó el sólido en iPrOH y se enfrió la disolución hasta 0°C durante 2 horas. Se eliminó el precipitado mediante filtración y se secó produciendo el compuesto del título (39 mg, 14%) como un sólido amarillo pálido. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,22 (s a, 1H), 7,41 (ddd, J= 8,4, 6,8, 3,2 Hz, 1H), 7,18 (dt, J= 11,7, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (td, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,83-4,78 (m, 3H), 4,59 (d, J= 13,8 Hz, 2H), 3,75 (s a, 2H), 2,85 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,66-2,54 (m, 6H), 2,50-2,39 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 6H). HPLC (máx. de absorción) del 98,0%, t_R 2,85 min. UPLC/EM: (EM+) 484,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 148: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-metanona



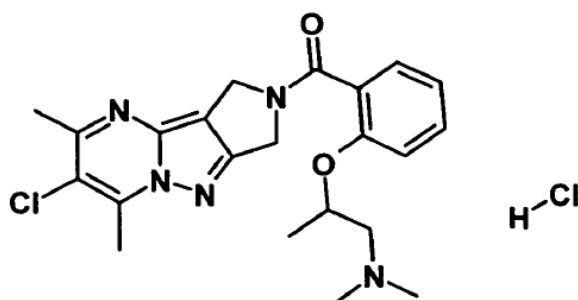
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido {2-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-etil}-metil-carbámico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio Z2 y éster terc-butílico del ácido (2-hidroxil-etil)-metil-carbámico (a partir del producto intermedio B22, etapa 1). Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (del 25% al 65% de EA en heptano) produjo el compuesto del título (100 mg, 70%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 97,9%, t_R 4,60 min. UPLC/EM: (EM+) 518,4 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-metanona

Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,72 ml; 2,9 mmol; 15 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido {2-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-etil}-metil-carbámico (100 mg; 0,19 mmol; 1 eq.) en DCM (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se suspendió el residuo en MTBE caliente, se filtró y se secó produciendo el compuesto del título (60 mg, 68%) como un sólido amarillo pálido. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,92-8,69 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,24-7,13 (m, 1H), 7,00-6,90 (td, J= 8,5, 8,0, 2,2 Hz, 1H), 4,89-4,77 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 4,65-4,51 (m, 2H), 4,41-4,32 (m, 2H), 3,27 (s a, 2H), 2,85 (s, 1,7H), 2,81 (s, 1,3H), 2,62 (s, 1,3H), 2,57 (s, 1,7H), 2,53 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 97,0%, t_R 2,73 min. UPLC/EM: (EM+) 418,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 149: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

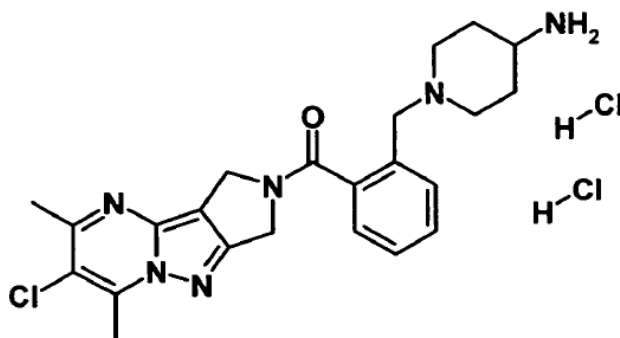


Etapa 1: 2-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-propionaldehído

Se añadió DMP (291 mg; 0,69 mmol; 1,25 eq.) a 0°C a una disolución del ejemplo 143 (220 mg; 0,55 mmol; 1 eq.) en DCM (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la disolución con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (del 25% al 65% de EA en ciclohexano) produjo el compuesto del título (170 mg, 78%) como un sólido blanco. UPLC/EM: (EM+) 399,1 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-dimetilamino-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

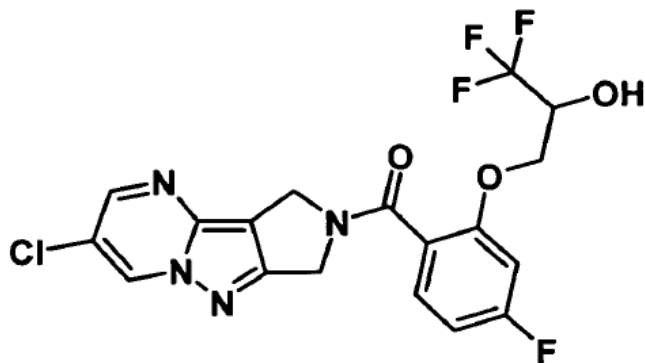
Se agitó una mezcla de (A556F6EA-E55C-45E6-B87C-B82793E85BB9!)2-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-propionaldehído (170 mg; 0,43 mmol; 1 eq.), una disolución 1 M de (799DBCFO-E539-4230-AF14-02C761E4F432!)dimetil-amina en THF (2,1 ml; 2,1 mmol; 5 eq.) y triacetoxiborohidruro de (B12FBE14-548A-424D-BAC8-684682DE0745!)sodio (117 mg; 0,55 mmol; 1,3 eq.) en DCE (10 ml) a 70°C durante 16 horas. Se diluyó la disolución con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (de DCM a MeOH al 20% en DCM) seguido por formación de clorhidrato con una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano y cristalización en MTBE caliente produjo el compuesto del título (40 mg, 20%) como un sólido amarillo pálido. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,83 (s a, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,41 (ddd, J= 7,6, 3,9, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 5,04-4,91 (m, 1H), 4,90-4,80 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 4,71-4,41 (m, 2H), 2,85 (s, 1,5H), 2,82 (s, 1,5H), 2,75 (s a, 6H), 2,63 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 1,30-1,22 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,7%, t_R 2,79 min. UPLC/EM: (EM+) 428,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 150: Diclorhidrato de [2-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanonaEtapa 1: Éster terc-butílico del ácido {1-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico

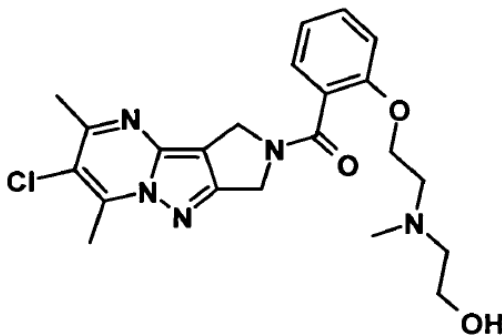
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y 4-N-Boc-amino-piperidina. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano / EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (136 mg, 68%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,27 (m, 4H), 5,05-4,95 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,05-3,01 (m, 4H), 2,93 (s, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,75-2,60 (m, 5H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,99-0,80 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 96,1%, t_R 3,36 min. UPLC/EM: (EM+) 539,3 ([M+H]⁺), (EM-) 537,2 ([M-H]⁻).

Etapa 2: [2-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona, sal de diclorhidrato

Se añadió una disolución 4 N de HCl en dioxano (1,0 ml, 4 mmol) a una disolución de éster terc-butílico del ácido {1-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico (136 mg, 0,24 mmol) en dioxano (1,0 ml). Tras 3 horas de agitación a TA, se eliminó el precipitado mediante filtración y se lavó con dioxano (2x). Se disolvió el sólido en agua (2 ml) y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como un polvo blanquecino (82 mg, 64%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97-10,60 (m, 1H), 8,63-8,24 (m, 3H), 8,15-7,98 (m, 1H), 7,76-7,41 (m, 3H), 5,08-4,86 (m, 2H), 4,73-4,48 (m, 2H), 4,44-4,17 (m, 2H), 3,60-2,96 (m, 5H), 2,85 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,63 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,23-1,78 (m, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 96,1%, Rt2,23 min. UPLC/EM: (EM+) 439,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 151: (6-Cloro-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxil-propoxi)-fenil]-metanona

5 Se añadió fluoruro de cesio (45 mg; 0,3 mmol; 1 eq.) a una disolución del producto intermedio Z9 (100 mg; 0,3 mmol; 1 eq.) en DMF (2,3 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos tras lo cual se añadió 2-trifluorometiloxirano (37 mg; 0,33 mmol; 1,1 eq.). Se agitó la mezcla resultante a 130°C (calentamiento con microondas) durante 30 minutos. Se eliminó el precipitado mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 50% en heptano a EA) produjo el compuesto del título (66 mg, 49%) como un sólido beis. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,58 (dd, J= 6,3, 2,3 Hz, 1H), 8,60 (dd, J= 14,0, 2,4 Hz, 1H), 7,49-7,29 (m, 1H), 7,18 (dd, J= 10,5, 2,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J= 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J= 6,3, 3,9 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,69-4,47 (m, 2H), 4,42-4,05 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,8%, t_R 3,56 min. UPLC/EM: (EM+) 445,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 152: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-{2-[(2-hidroxil-etil)-metil-amino]-etoxi}-fenil)-metanona

15 Etapa 1: [2-(2-{[2-(Terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-metil-amino}-etoxi)-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona

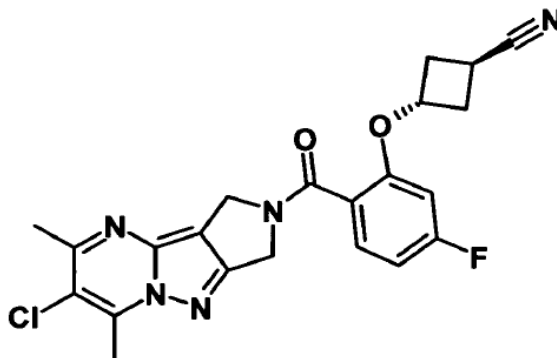
20 Se agitó una mezcla del ejemplo 144 (100 mg; 0,25 mmol; 1 eq.), (terc-butil-dimetil-silaniloxi)-acetaldehído (87 mg; 0,50 mmol; 2 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (58 mg; 0,28 mmol; 1,1 eq.) en DCE (10 ml) a 70°C durante 1 hora. Se lavó la disolución con NaOH 0,1 M (2x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 10% de MeOH en EA) produjo el compuesto del título (45 mg, 32%) como un aceite amarillo. HPLC (máx. de absorción) del 95,0%, t_R 4,26 min. UPLC/EM: (EM+) 558,3 ([M+H]⁺).

25 Etapa 2: 6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-{2-[(2-hidroxil-etil)-metil-amino]-etoxi}-fenil)-metanona

Se agitó una mezcla de [2-(2-{[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-metil-amino}-etoxi)-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona (40 mg; 0,07 mmol; 1 eq.) y una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutil-amonio en THF (0,09 ml; 0,09 mmol; 1,2 eq.) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la disolución con EA, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación

mediante cromatografía en columna (de EA a MeOH al 20% en EA) produjo el compuesto del título (12 mg, 38%) como un aceite incoloro. HPLC (máx. de absorción) del 95,8%, t_R 2,56 min. UPLC/EM: (EM+) 444,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 153: 3-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-ciclobutanocarbonitrilo

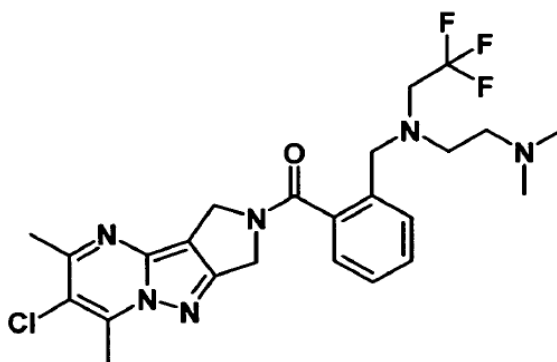


5

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio Z2 y 3-hidroxil-ciclobutanocarbonitrilo (mezcla cis / trans, 7/3). Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 5% en heptano a EA) seguido por recristalización en ACN / MTBE produjo el compuesto del título (33 mg, 13%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,43-7,31 (m, 1H), 6,91-6,73 (m, 1H), 6,49 (dt, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 5,10-4,91 (m, 3H), 4,72-4,51 (m, 2H), 3,31-3,11 (m, 1H), 3,03-2,78 (m, 5H), 2,78-2,51 (m, 5H). HPLC (máx. de absorción) del 92,2%, t_R 4,01 min. UPLC/EM: (EM+) 440,3 ([M+H]⁺).

10

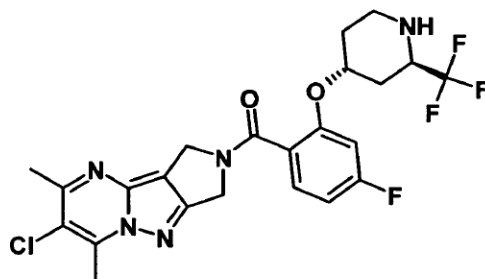
Ejemplo 154: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-[(2-dimetilamino-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil)-fenil)-metanona



15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y N,N-dimetil-N'-(2,2,2-trifluoro-etil)-etano-1,2-diamina (Enamina Ltd). Tras la purificación mediante cristalización (ACN), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (157 mg, 42%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03-7,91 (m, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 1H), 5,12 (s, 0,8H), 5,10 (s, 1,2H), 5,05-4,97 (m, 2H), 4,46 (s, 1,2H), 4,42 (s, 0,8H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 7H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,90 (s, 1,8H), 2,84 (s, 1,2H), 2,74-2,59 (m, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 97,8%, t_R 2,97 min. UPLC/EM: (EM+) 509,4 ([M+H]⁺), (EM-) 567,4 ([M+OAc]). Punto de fusión: 168-174°C (ACN).

20

Ejemplo 155: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((2R,4R)-2-trifluorometil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido cis-4-hidroxil-2-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico

Se añadió NaBH₄ (76 mg; 2 mmol; 2 eq.) a -10°C a una disolución de 1-Boc-2-trifluorometil-piperidin-4-ona (Small Molecules inc.) (267 mg; 1 mmol; 1 eq.) en MeOH (8 ml) y se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 1 hora. Se añadió NH₄Cl ac. sat. (3 ml) y se dejó que la mezcla resultante volviera a temperatura ambiente. Se evaporó el MeOH a vacío y se extrajo la fase acuosa resultante con DCM (4x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío produciendo el compuesto del título (269 mg, 100%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 4,74 (s a, 1H), 4,19-3,93 (m, 2H), 3,42-3,17 (m, 1H), 2,14-1,90 (m, 2H), 1,90-1,52 (m, 3H), 1,52-1,37 (m, 9H).

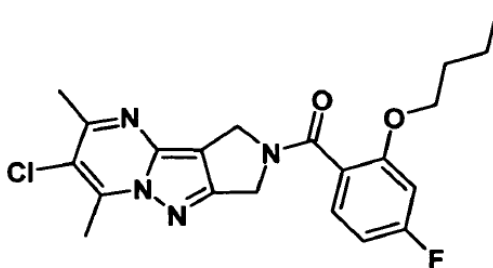
Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido trans-4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-2-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio Z2 y éster terc-butílico del ácido cis-4-hidroxil-2-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 5% en heptano a EA) produjo el compuesto del título (115 mg, 38%) como una espuma blanca. HPLC (máx. de absorción) del 91,4%, t_R 5,44 min. UPLC/EM: (EM+) 612,4 ([M+H]⁺).

Etapa 3: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((2R,4R)-2-trifluorometil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

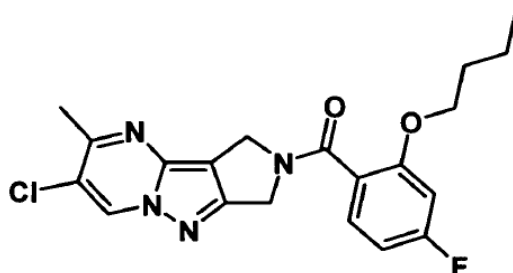
Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,47 ml; 1,87 mmol; 10 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido trans-4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-2-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico (115 mg; 0,19 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió NaOH 5 M y se extrajo la mezcla con DCM (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en ACN / agua y se liofilizó produciendo el compuesto del título (34 mg, 35%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,45-7,29 (m, 1H), 6,91-6,74 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 1H), 5,12-4,91 (m, 2H), 4,84-4,53 (m, 3H), 3,56-3,29 (m, 1H), 3,07-2,79 (m, 5H), 2,78-2,55 (m, 3H), 2,22-1,99 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,86-1,56 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 92,5%, t_R 3,10 min. UPLC/EM: (EM+) 512,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 156: (2-Butoxi-4-fluoro-fenil)-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



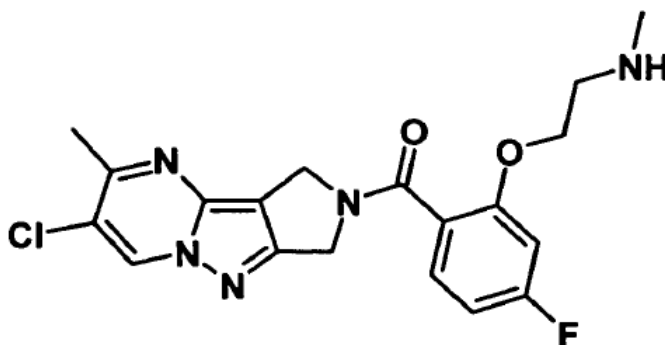
Se aisló el compuesto del título durante la purificación del ejemplo 155, etapa 2 (35 mg, 17%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,27 (m, 1H), 6,80-6,58 (m, 2H), 5,08-4,92 (m, 2H), 4,78-4,50 (m, 2H), 4,08-3,91 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 3H), 2,75-2,58 (m, 3H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,48-1,26 (m, 2H), 0,85 (td, J= 7,4, 1,3 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 94,0%, t_R 4,73 min. UPLC/EM: (EM+) 417,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 157: (2-Butoxi-4-fluoro-fenil)-(6-cloro-5-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



Se aisló el compuesto del título durante la purificación del ejemplo 158, etapa 2 (40 mg, 23%) como un sólido blanco.
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,49 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J= 8,4, 6,8, 3,9 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,86 (td, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 4,51 (d, J= 11,6 Hz, 2H), 4,07 (m, 2H), 2,60 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H), 0,76 (td, J= 7,4, 4,8 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,7%, t_R 4,38 min. UPLC/EM: (EM+) 403,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 158: Clorhidrato de (6-cloro-5-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il-[4-fluoro-2-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-metanona



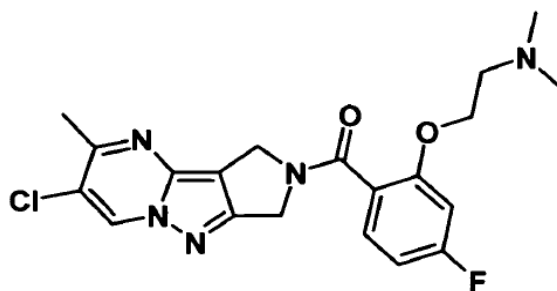
Etapas 1: Éster terc-butílico del ácido {2-[2-(6-cloro-5-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-etil}-metil-carbámico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio Z7 y éster terc-butílico del ácido (2-hidroxil-etil)-metil-carbámico (a partir del producto intermedio B22, etapa 1). Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (del 25% al 55% de EA en heptano) produjo el compuesto del título (92 mg, 43%) como una goma amarilla pálida. HPLC (máx. de absorción) del 94,5%, t_R 4,32 min. UPLC/EM: (EM+) 504,2 ([M+H]⁺).

Etapas 2: Clorhidrato de (6-cloro-5-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-metanona

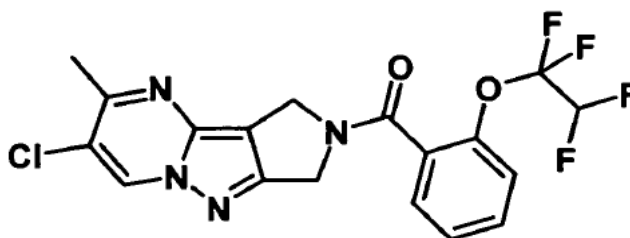
Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (456 µl; 1,83 mmol; 10 eq.) a disolución de éster terc-butílico del ácido {2-[2-(6-cloro-5-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-etil}-metil-carbámico (92 mg; 0,18 mmol; 1 eq.) en DCM (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (15 mg, 19%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,55-9,45 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 9,01-8,78 (s, 2H), 7,43 (ddd, J= 8,4, 6,7, 4,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J= 11,1, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (td, J= 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,82 (d, J= 5,8 Hz, 2H), 4,58 (d, J= 12,5 Hz, 2H), 4,36 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 3,26 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 2,60 (s, 1,5H), 2,57-2,51 (m, 4,5H). HPLC (máx. de absorción) del 99,2%, t_R 2,48 min. UPLC/EM: (EM+) 404,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 159: (6-Cloro-5-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-fluoro-fenil]-metanona



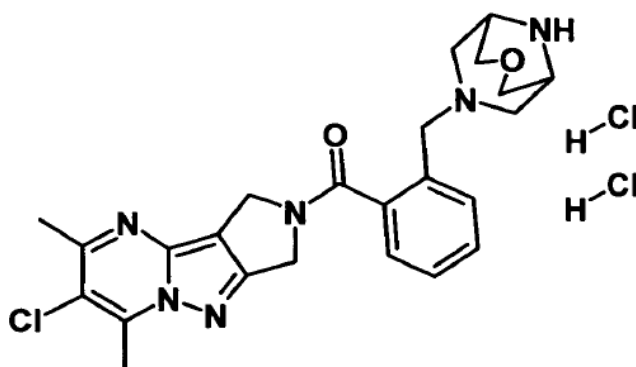
5 Se añadió clorhidrato de (2-cloro-etil)-dimetil-amina (49 mg; 0,57 mmol; 1,2 eq.) a una suspensión del producto intermedio Z7 (100 mg; 0,29 mmol; 1 eq.) y K_2CO_3 (79 mg; 0,57 mmol; 2 eq.) en DMA (4 ml) se agitó a 60°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con EA, se lavó con agua (2x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (de DCM a MeOH al 2% en DCM) produjo el compuesto del título (30 mg, 24%) como un sólido amarillo. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 9,49 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,09 (dd, J= 11,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,9-6,84 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 4,66-4,54 (m, 2H), 4,15 (t, J= 5,3 Hz, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,7%, t_R 2,49 min. UPLC/EM: (EM+) 418,3 ([M+H] $^+$).

10 **Ejemplo 160: (6-Cloro-5-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona**



15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A12 y ácido 2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 50% en heptano a EA) produjo el compuesto del título (230 mg, 75%) como un sólido blanco. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 9,50 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 6,92-6,54 (m, 1H), 4,85-4,79 (m, 2H), 4,57-4,48 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,54 (s, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 97,7%, t_R 4,04 min. UPLC/EM: (EM+) 429,2 ([M+H] $^+$).

20 **Ejemplo 161: Diclorhidrato de (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-7-ilmetil)-fenil]-metanona**



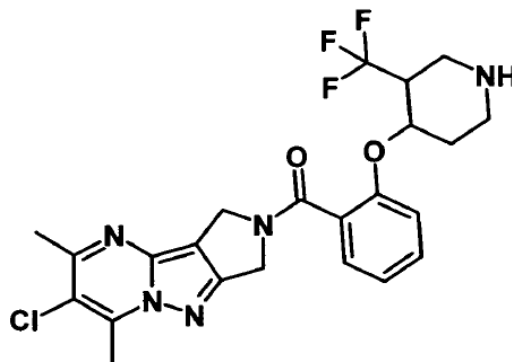
Etapa 1: Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido 7-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y el producto intermedio D1. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano / EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un pegamento incoloro (390 mg, 81%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,42-7,24 (m, 7H), 5,01-4,95 (m, 2H), 4,62-4,52 (m, 3H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,90 (s a, 1H), 3,67-3,35 (m, 7H), 2,94-2,81 (m, 5H), 2,68 (s, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 98,6%, t_R 4,23 min. UPLC/EM: (EM+) 689,4 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Diclorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-7-ilmetil)-fenil]-metanona

Se añadió piperidina (0,4 ml) a una disolución de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido 7-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico (354 mg, 0,44 mmol) en DMF (4 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 30 min, luego se diluyó con agua (20 ml). Se eliminó el precipitado mediante filtración y se lavó con agua (2x). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoniaco acuoso 28%), se disolvió el compuesto original en agua (8 ml) y se liofilizó la disolución proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (170 mg, 72%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (s a, 2H), 10,01 (s a, 1H), 7,95-7,78 (m, 2H), 7,72-7,60 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,19-4,04 (m, 4H), 3,97-3,70 (m, 6H), 2,86 (s, 1,5H), 2,82 (s, 1,5H), 2,63 (s, 1,5H), 2,57 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 2,26 min. UPLC/EM: (EM+) 467,3 ([M+H]⁺), (EM-) 465,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 162: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-trifluorometil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona



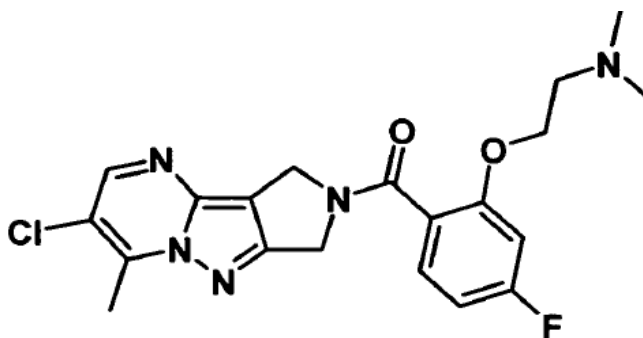
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-3-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B23 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (del 10% al 60% de EA en heptano) produjo el compuesto del título (116 mg, 88%) como un sólido amarillo pálido. HPLC (máx. de absorción) del 98,9%, t_R 5,05 min. UPLC/EM: (EM+) 594,4 ([M+H]⁺).

Etapa 2: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-trifluorometil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metanona

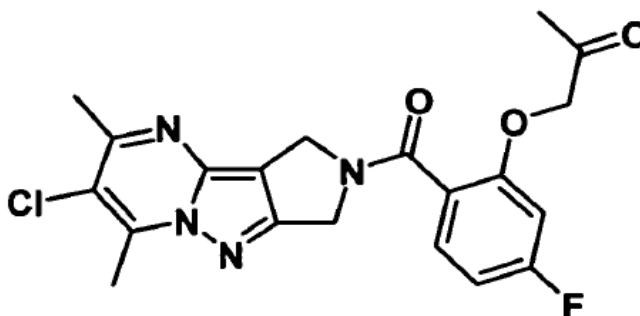
Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (4 ml; 16 mmol; 82 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-3-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico (116 mg; 0,20 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró a vacío. La cristalización en iPrOH frío produjo el compuesto del título (65 mg, 62%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 2H), 7,48 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,30 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 5,23 (s a, 1H), 4,87 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 4,63-4,34 (m, 2H), 3,52-3,38 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,20-2,88 (m, 3H), 2,85 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,16-2,03 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 1H). HPLC (máx. de absorción) del 96,5%, t_R 3,12 min. UPLC/EM: (EM+) 494,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 163: (6-Cloro-7-metil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-fluoro-fenil]-metanona



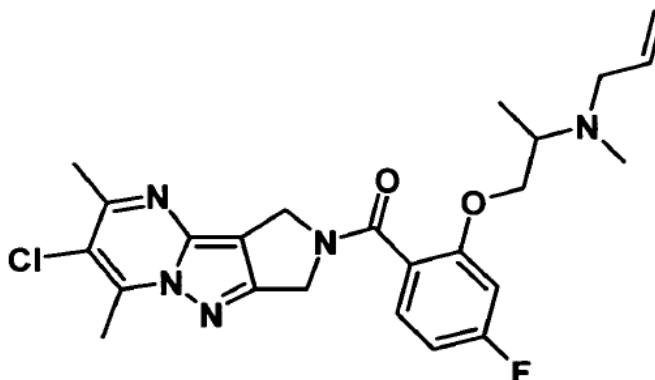
5 Se añadió clorhidrato de (2-cloro-etil)-dimetil-amina (41 mg; 0,29 mmol; 1,2 eq.) a una suspensión del producto intermedio Z8 (110 mg; 0,24 mmol; 1 eq.) y K_2CO_3 (66 mg; 0,48 mmol; 2 eq.) en DMA (4 ml) se agitó a 60°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con EA, se lavó con agua (2x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (25 mg, 25%) como un sólido beis. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 8,58 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,70-4,57 (m, 2H), 4,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 94,2%, t_R 2,59 min. UPLC/EM: (EM+) 418,3 ([M+H] $^+$).

10 **Ejemplo 164:** 1-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluorofenoxi]-propan-2-ona



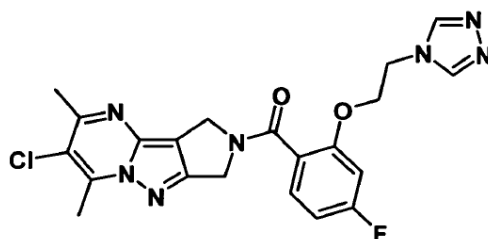
15 Se agitó una mezcla del producto intermedio Z2 (500 mg; 1,37 mmol; 1 eq.), K_2CO_3 (189 mg; 1,37 mmol; 1 eq.) y 1-cloro-propan-2-ona (190 mg; 2,1 mmol; 1,5 eq.) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 días. Se diluyó la suspensión con EA, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La cristalización en EA caliente produjo el compuesto del título (330 mg, 58%) como un sólido blanco. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 7,35 (ddd, J = 8,4, 6,8, 2,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 22,3 Hz, 2H), 2,84 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,57 (s, 1,5H), 2,11 (d, J = 2,9 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 98,0%, t_R 3,57 min. UPLC/EM: (EM+) 417,3 ([M+H] $^+$).

20 **Ejemplo 165:** {2-[2-(Alil-metil-amino)-propoxi]-4-fluoro-fenil)-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



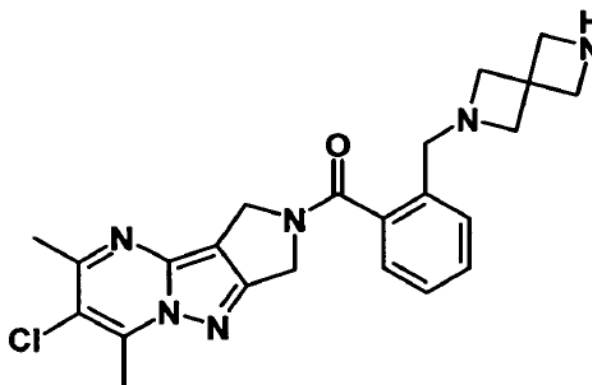
Se agitó una mezcla del ejemplo 164 (150 mg; 0,36 mmol; 1 eq.) alil-metil-amina (51 mg; 0,72 mmol; 2 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (99 mg; 0,47 mmol; 1,3 eq.) en DCE (5 ml) a 70°C durante 2 horas. Se diluyó la suspensión con EA, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (de EA a MeOH al 12% en EA) produjo el compuesto del título (95 mg, 56%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,45-7,29 (m, 1H), 7,17-7,02 (m, 1H), 6,87 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,57-5,37 (m, 1H), 4,92 (dd, J = 16,8, 5,8 Hz, 1H), 4,86-4,71 (m, 3H), 4,70-4,46 (m, 2H), 4,13-3,90 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 3H), 2,84 (s, 1,6H), 2,80 (s, 1,4H), 2,61 (s, 1,4H), 2,55 (s, 1,6H), 2,02 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 0,88 (dd, J = 6,5, 1,9 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 94,9%, t_R 2,97 min. UPLC/EM: (EM+) 472,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 166: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-[1,2,4]triazol-4-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio Z2 y 2-[1,2,4]triazol-4-il-etanol. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (MeOH al 30% en EA) seguido por cristalización en ACN produjo el compuesto del título (25 mg, 20%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 4,89-4,80 (m, 2H), 4,45-4,26 (m, 6H), 2,87 (s, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,56 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 99,4%, t_R 2,83 min. UPLC/EM: (EM+) 456,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 167: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-ilmetil)-fenil]-metanona



Etapas 1: Éster terc-butílico del ácido 6-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico

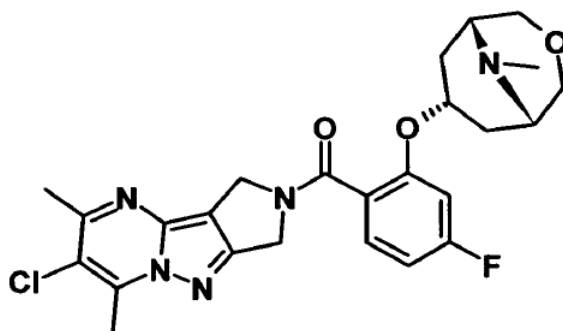
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y hemioxalato de 2-N-Boc-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano (Shanghai SpeedChemical). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc / THF), se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla pálida (185 mg, 62%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,29 (m, 4H), 5,04-4,99 (m, 2H), 4,59-4,51 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,27-3,22 (m, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 1,36 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 86%, t_R 3,37 min. UPLC/EM: (EM+) 537,4 ([M+H]⁺), (EM-) 535,5 ([M-H]⁻).

Etapas 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-ilmetil)-fenil]-metanona

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de 6-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-bencil]-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxílico éster terc-butílico del ácido. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoníaco

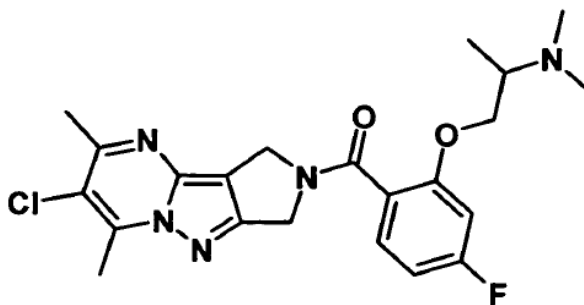
acuoso al 28%), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (62 mg, 47%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,27 (m, 4H), 5,03-4,97 (m, 2H), 4,58-4,51 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,58-3,51 (m, 4H), 3,28-3,15 (m, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,61 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 97,7%, t_R 2,26 min. UPLC/EM: (EM+) 437,2 ([M+H]⁺).

5 **Ejemplo 168: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-iloxi)-fenil]-metanona**



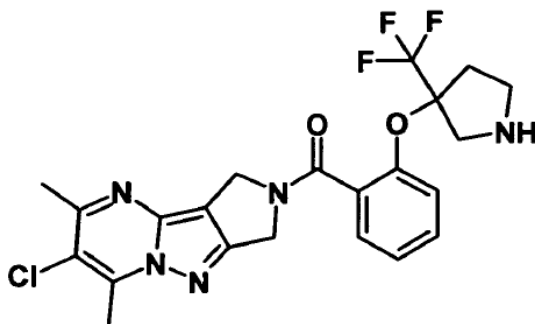
10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B24 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (185 mg, 41%) como un sólido naranja. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,47-7,27 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 4,87-4,38 (m, 5H), 3,63-3,44 (m, 2H), 3,37-3,05 (m, 2H), 2,85-2,84 (m, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,63-2,61 (m, 1,5H), 2,58-2,50 (m, 3,5H), 2,43-2,26 (m, 5H), 1,61-1,43 (m, 2H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 2,68 min. UPLC/EM: (EM+) 500,3 ([M+H]⁺).

15 **Ejemplo 169: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(2-dimetilamino-propoxi)-4-fluoro-fenil]-metanona**



20 Se agitó una mezcla del ejemplo 164 (90 mg; 0,22 mmol; 1 eq.), una disolución 2 M de dimetilamina en THF y triacetoxiborohidruro de sodio (59 mg; 0,28 mmol; 1,3 eq.) en DCE (2 ml) a 50°C durante 1 hora tras lo cual se añadió triacetoxiborohidruro (59 mg; 0,28 mmol; 1,3 eq.). Se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 3 horas, luego se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la disolución con NaOH 0,1 M, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 10% de MeOH en EA) produjo el compuesto del título (27 mg, 28%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,42-7,26 (m, 1H), 7,09 (d, J= 11,5 Hz, 1H), 6,86 (t, J= 8,2 Hz, 1H), 4,78 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 4,59 (d, J= 15,0 Hz, 2H), 4,13-3,89 (m, 2H), 2,92-2,74 (m, 4H), 2,61 (s, 1,4H), 2,56 (s, 1,6H), 2,06 (s, 6H), 0,95-0,78 (m, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,9%, t_R 2,77 min. UPLC/EM: (EM+) 446,3 ([M+H]⁺).

25 **Ejemplo 170: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-trifluorometil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona**



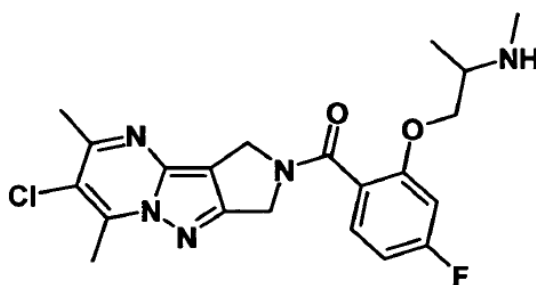
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-3-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico

- 5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio B25 y el producto intermedio A3. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH/NH₄OH, 100/2,7/0,3) produjo el compuesto del título (98 mg, 63%) como un aceite amarillo pálido. HPLC (máx. de absorción) del 87,0%, t_R 5,14 min. UPLC/EM: (EM+) 580,2 ([M+H]⁺).

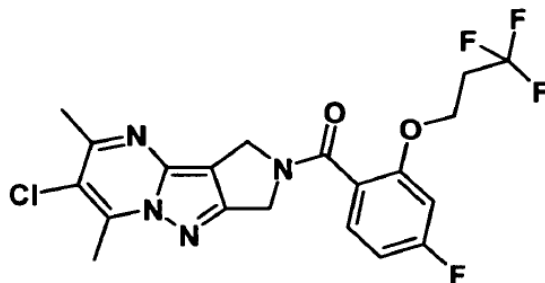
Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-trifluorometil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-metanona

- 10 Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (1,06 ml; 4,22 mmol; 25 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenoxi]-3-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico (98 mg; 0,17 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 horas, entonces se concentró a vacío. Se separó el residuo entre DCM y NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (15 mg, 25%) como un sólido blanco. HPLC (máx. de absorción) del 95,9%, t_R 3,23 min. UPLC/EM: (EM+) 480,3 ([M+H]⁺).

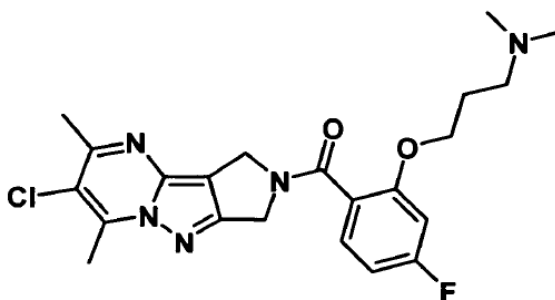
Ejemplo 171: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-metilamino-propoxi)-fenil]-metanona



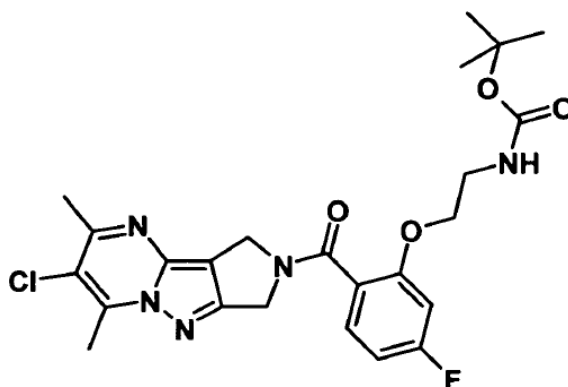
- 20 Se agitó una mezcla de Pd(dba)₂ (5,2 mg; 0,01 mmol; 0,05 eq.) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (3,8 mg; 0,01 mmol; 0,05 eq.) en THF (1 ml) durante 10 minutos, entonces se le añadió a una disolución de {2-[2-(alil-metil-amino)-propoxi]-4-fluoro-fenil}-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona (85 mg; 0,18 mmol; 1 eq.) en THF (3 ml) seguido por ácido 2-mercapto-benzoico (31 mg; 0,20 mmol; 1,1 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 2 horas. Se diluyó la disolución con EA, se lavó con NaOH 0,1 M, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (10 mg, 13%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 1H), 7,39 (ddd, J= 8,4, 6,8, 3,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 11,4, 2,3 Hz, 1H), 6,99-6,80 (m, 1H), 4,84 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 4,55 (d, J= 15,8 Hz, 2H), 4,02 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,84 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,25 (d, J= 1,7 Hz, 3H), 0,96 (dd, J= 6,5, 2,4 Hz, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,7%, t_R 2,82 min. UPLC/EM: (EM+) 432,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 172: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona

5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio Z2 y 3,3,3-trifluoro-propan-1-ol. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 50% en heptano a EA) seguido por cristalización en ACN produjo el compuesto del título (30 mg, 24%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,46-7,29 (m, 1H), 7,14 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J= 9,2, 6,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 4,48 (d, J= 14,2 Hz, 2H), 4,30 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,85 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,62 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) del 92,9%, t_R 4,32 min. UPLC/EM: (EM+) 457,1 ([M+H]⁺).

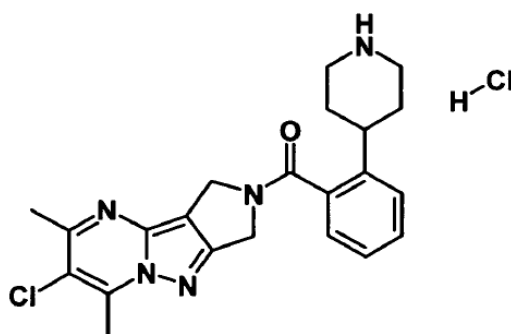
Ejemplo 173: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[2-(3-dimetilamino-propoxi)-4-fluoro-fenil]-metanona

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método G partiendo del producto intermedio Z2 y 3-dimetilamino-propan-1-ol. Tras el tratamiento final, la purificación mediante cromatografía en columna (del 25% al 65% de EA en heptano) produjo el compuesto del título (10 mg, 8%) como un sólido amarillo pálido. HPLC (máx. de absorción) del 99,0%, t_R 2,83 min. UPLC/EM: (EM+) 446,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 174: Éster terc-butílico del ácido {2-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-etil}-carbámico

Se agitó una mezcla del producto intermedio Z2 (250 mg; 0,69 mmol; 1 eq.), K₂CO₃ (114 mg; 0,82 mmol; 1,2 eq.) y éster terc-butílico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (Apollo Scientific) (246 mg; 1,37 mmol; 2 eq.) en DMF (5 ml) a 145°C durante 45 minutos (calentamiento con microondas), luego se diluyó con EA. Se lavó la disolución con NH₄Cl ac. sat., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 40% en heptano a EA) produjo el compuesto del título (240 mg, 69%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,45-7,23 (m, 1H), 7,10 (dt, J= 11,5, 2,0 Hz, 1H), 7,01-6,77 (m, 2H), 4,84 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,54 (d, J= 14,4 Hz, 2H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,85 (s, 1,6H), 2,80 (s, 1,4H), 2,62 (s, 1,4H), 2,55 (s, 1,6H), 1,25-1,09 (m, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 98,9%, t_R 4,34 min. UPLC/EM: (EM+) 504,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 175: Clorhidrato de (6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-piperidin-4-il-fenil)-metanona



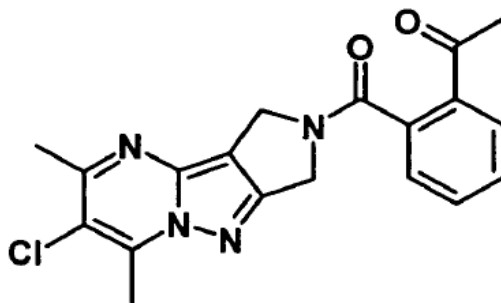
Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y éster terc-butílico del ácido 4-(2-carboxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico (AstaTech). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano / EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (361 mg, 73%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45-7,28 (m, 4H), 4,89 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,07-3,93 (m, 2H), 2,86-2,52 (m, 9H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). HPLC (máx. de absorción) del 99,5%, t_R 4,83 min. UPLC/EM: (EM+) 510,4 ([M+H]⁺), (EM-) 508,4 ([M-H]⁻).

Etapa 2: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-(2-piperidin-4-il-fenil)-metanona, sal de clorhidrato

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoníaco acuoso al 28%), se disolvió el compuesto original en una disolución acuosa 0,1 N de HCl y se liofilizó la disolución proporcionando el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (99 mg, 43%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98-8,72 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 4,91 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,03-2,76 (m, 6H), 2,63 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,04-1,81 (m, 4H). HPLC (máx. de absorción) del 99,2%, t_R 2,70 min. UPLC/EM: (EM+) 410,3 ([M+H]⁺), (EM-) 408,3 ([M-H]⁻).

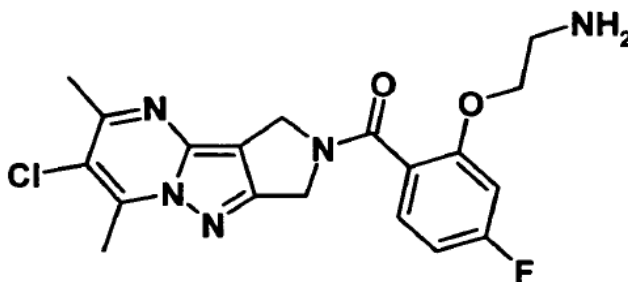
Ejemplo 176: 1-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-fenil]-etanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto

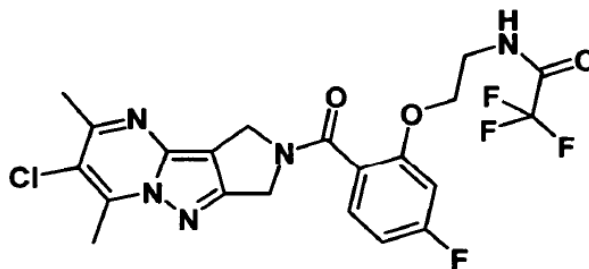
intermedio A3 y ácido 2-acetil-benzoico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano / EtOAc) seguido por una suspensión en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (796 mg, 56%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08-8,03 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,84 (s, 1,5H), 2,79 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (s, 1,5H). HPLC (máx. de absorción) 100%, t_R 3,17 min. UPLC/EM: (EM+) 369,3 ([M+H]⁺), (EM-) 367,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 177: Clorhidrato de [2-(2-amino-etoxi)-4-fluoro-fenil]-(6-cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-metanona



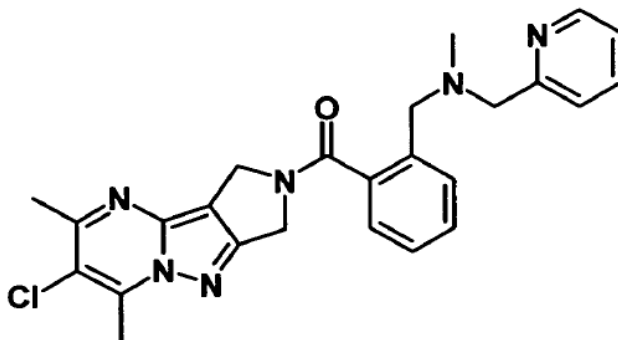
Se añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (1,67 ml; 6,7 mmol; 15 eq.) a una disolución del ejemplo 174 (225 mg; 0,45 mmol; 1 eq.) en DCM (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos, entonces se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (180 mg, 92%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,92 (s a, 3H), 7,44 (ddd, J= 8,4, 6,8, 4,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J= 11,3, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (td, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,85 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 4,59 (d, J= 14,9 Hz, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,15 (t, J= 5,0 Hz, 2H), 2,86 (s, 1,6H), 2,82 (s, 1,4H), 2,62 (s, 1,4H), 2,56 (s, 1,6H). HPLC (máx. de absorción) del 99,4%, t_R 2,69 min. UPLC/EM: (EM+) 404,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 178: N-{2-[2-(6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbonil)-5-fluorofenoxi]-etil}-2,2,2-trifluoro-acetamida



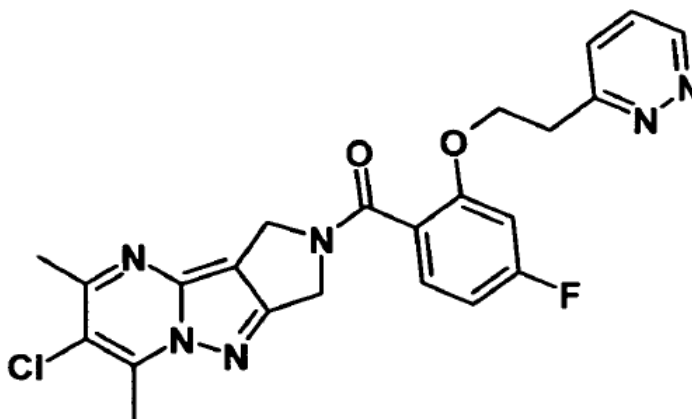
Se añadió trifluoroanhídrido acético (31 μl; 0,22 mmol; 1,2 eq.) a 0°C a una disolución del ejemplo 177 (80 mg; 0,18 mmol; 1 eq.) y DIEA (41 μl; 0,24 mmol; 1,3 eq.) en DCM (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos tras lo cual se añadieron trifluoroanhídrido acético (31 μl; 0,22 mmol; 1,2 eq.) y DIEA (41 μl; 0,24 mmol; 1,3 eq.). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos, entonces se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (de EA al 40% en ciclohexano a EA) produjo el compuesto del título (70 mg, 77%) como una espuma blanca. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,45 (s a, 1H), 7,36 (ddd, J= 8,4, 6,8, 3,9 Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 6,89 (td, J= 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,77 (d, J= 6,9 Hz, 2H), 4,51 (d, J= 14,8 Hz, 2H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,85 (s, 1,6H), 2,81 (s, 1,4H), 2,62 (s, 1,4H), 2,55 (s, 1,6H). HPLC (máx. de absorción) del 98,8%, t_R 3,94 min. UPLC/EM: (EM+) 500,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 179: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-{2-[(metil-piridin-2-ilmetil-amino)-metil]-fenil}-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del producto intermedio Z3 y metil-piridin-2-ilmetil-amina. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM / EtOH / amoniaco acuoso al 28%), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (138 mg, 63%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31-8,27 (m, 1H), 7,53-7,35 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,63 (s a, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,87 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,64 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 2,01 (s, 3H). HPLC (máx. de absorción) del 99,8%, t_R 2,93 min. UPLC/EM: (EM+) 461,3 ([M+H]⁺), (EM-) 459,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 180: (6-Cloro-5,7-dimetil-1H,3H-2,4,7a,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-[4-fluoro-2-(2-piridazin-3-il-etoxi)-fenil]-metanona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo del producto intermedio A3 y el producto intermedio B26. Tras el tratamiento final, la purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masas produjo el compuesto del título (6 mg, 7%) como un aceite marrón. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,79-8,67 (m, 1H), 7,39-7,24 (m, 2H), 7,12-6,97 (m, 1H), 6,82-6,68 (m, 2H), 4,97-4,89 (m, 2H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,39-4,29 (m, 2H), 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,64 (s, 2H). HPLC (máx. de absorción) del 91,4%, t_R 2,98 min. UPLC/EM: (EM+) 467,3 ([M+H]⁺).

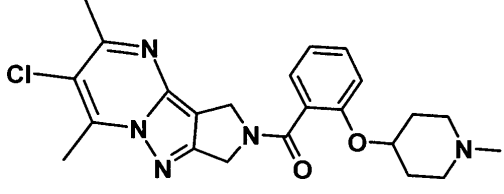
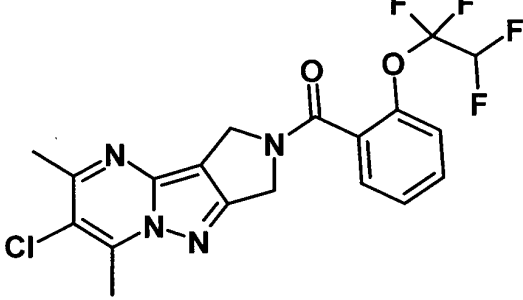
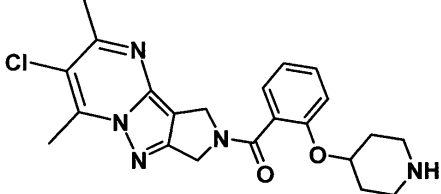
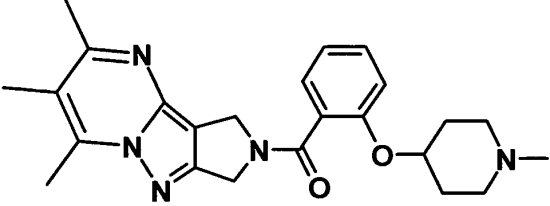
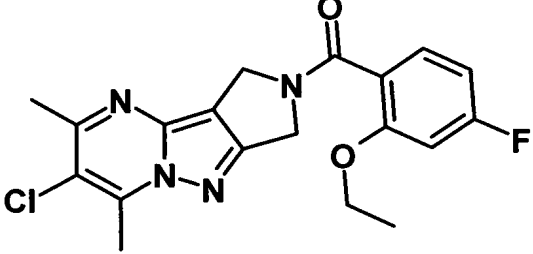
Ejemplo 181: Ensayo de MAP del M1

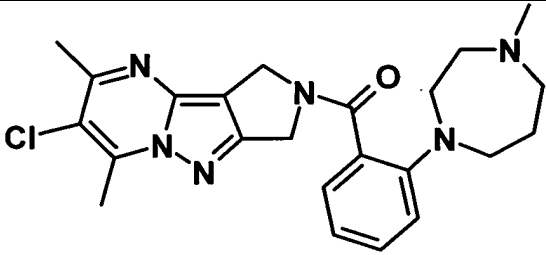
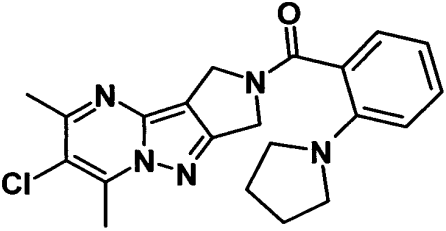
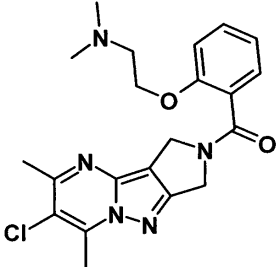
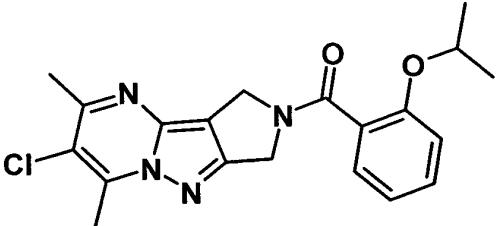
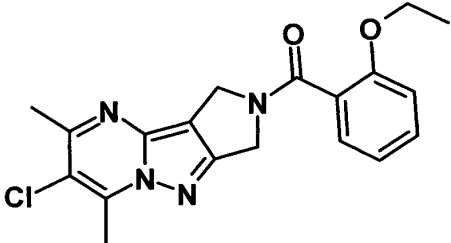
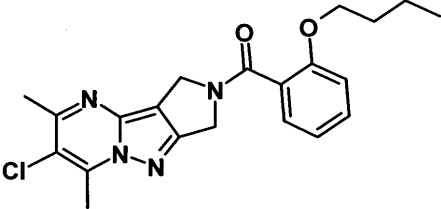
Se siembran en placas células M1-CHO en medio de cultivo (HAM'sF12,P/S, FCS al 10%) el día antes del experimento con 10000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos (Placa con tapa de 384 pocillos blanca 3750 Corning). El día del experimento, se lavan las células con PBS y se añade tampón IPone (glucosa 5,5 mM, NaCl 146 mM, MgCl₂₀, 5 mM, HEPES 10 mM, LiCl 50 mM, CaCl₂ 1 mM, KCl 4,2 mM). Entonces se añaden compuestos diluidos (concentración final de DMSO al 1%) junto con CE₂₀ de acetilcolina y se incuba con las células durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se mide la concentración intracelular de IP1 usando el ensayo de IP-One HTRF de Cisbio.

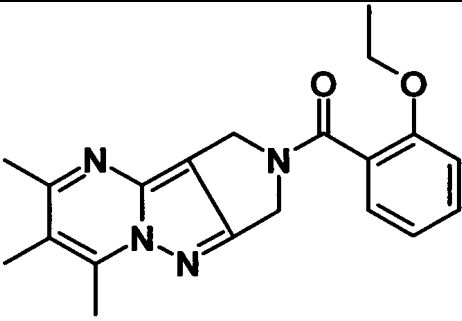
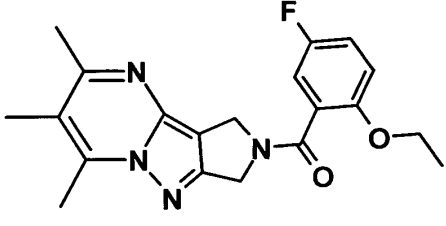
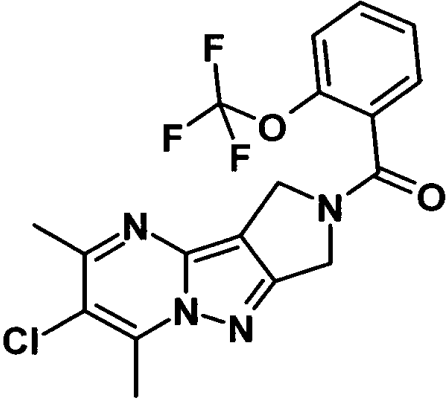
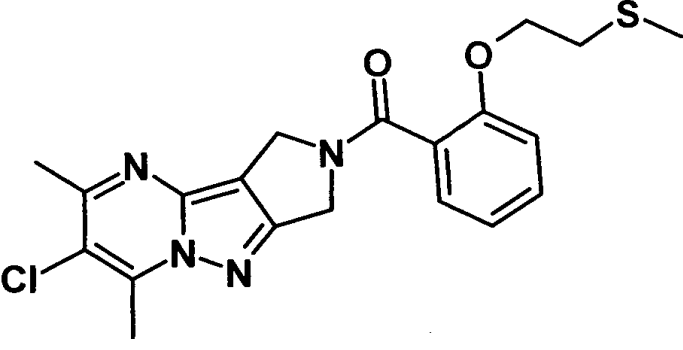
El intervalo de actividad de los compuestos de fórmula (I) es lo siguiente:

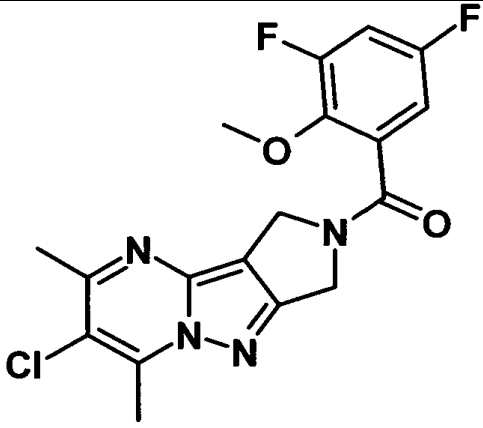
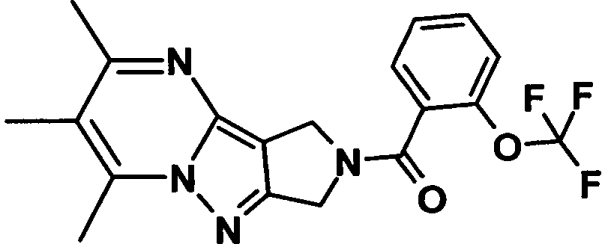
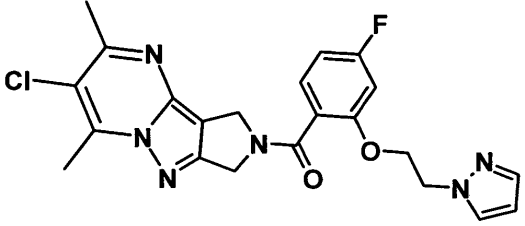
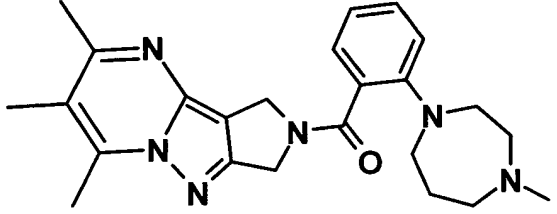
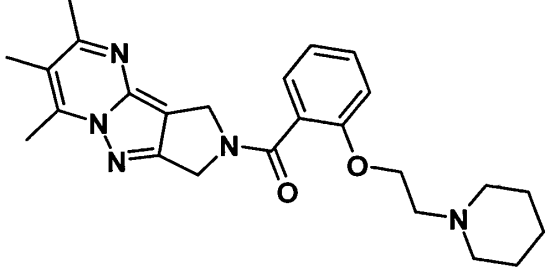
*de 1 a 2 μM

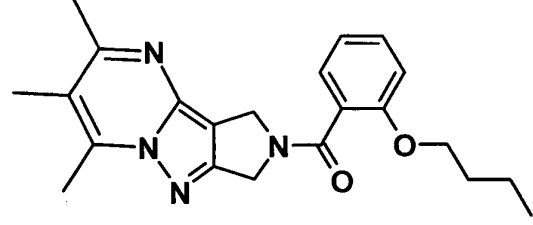
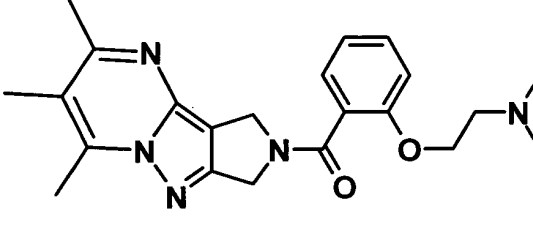
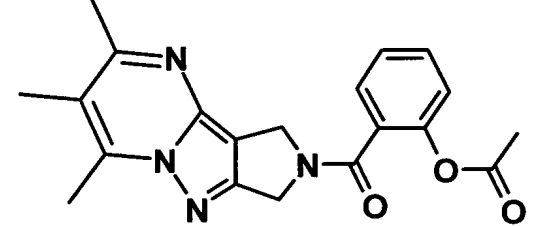
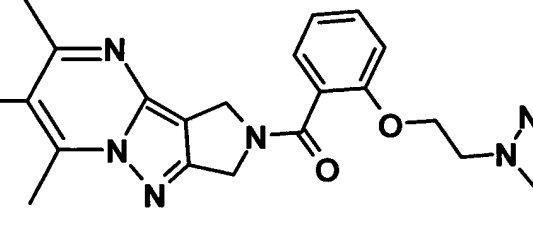
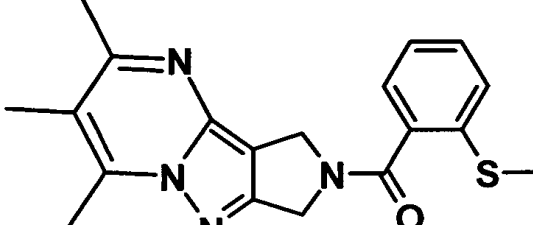
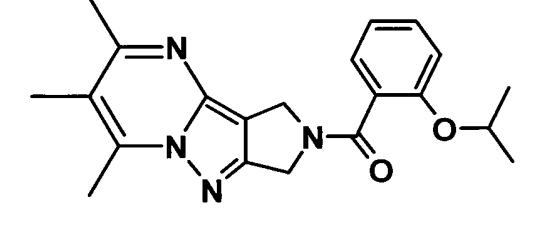
** de 0,2 a 1 μ M*** por debajo de 0,2 μ M

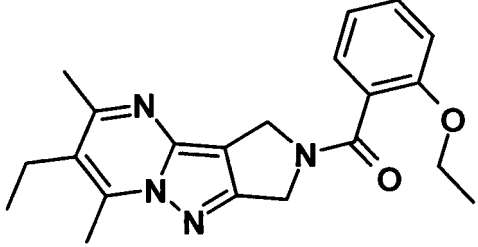
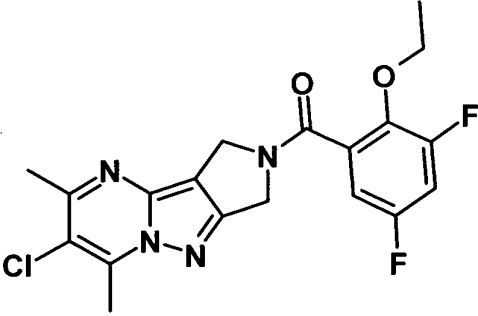
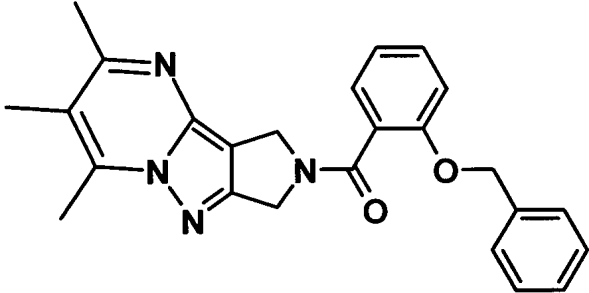
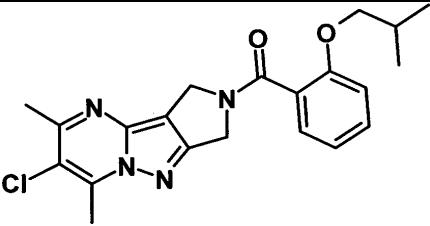
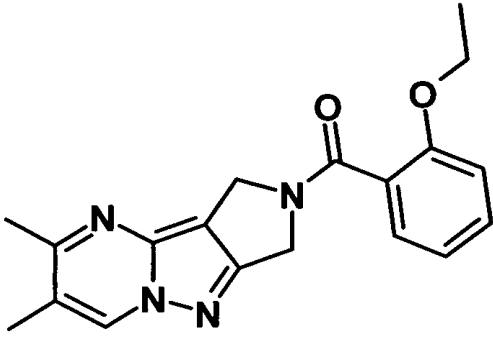
Ej.	Estructuras	CE ₅₀ de MAP del M1 (nM)
1		***
2		***
3		***
4		**
5		**

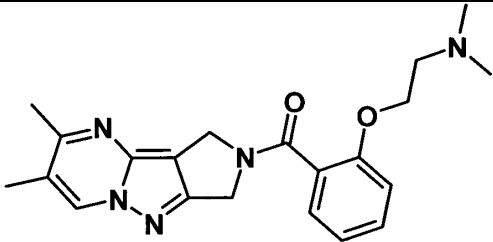
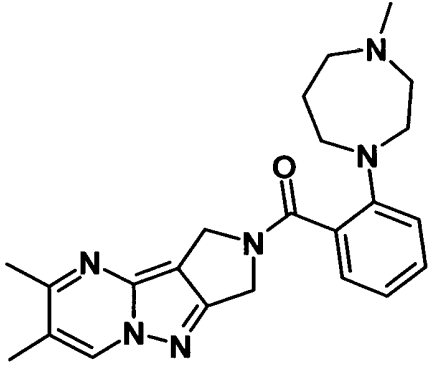
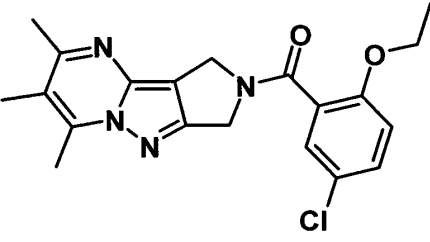
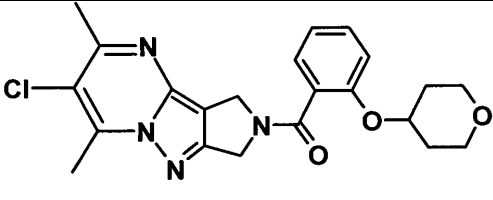
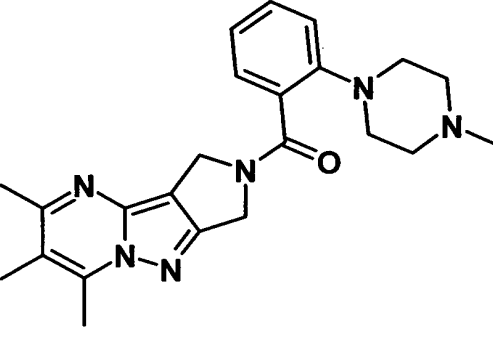
Ej.	Estructuras	CE ₅₀ de MAP del M1 (nM)
6		**
7		**
8		**
9		**
10		**
11		**

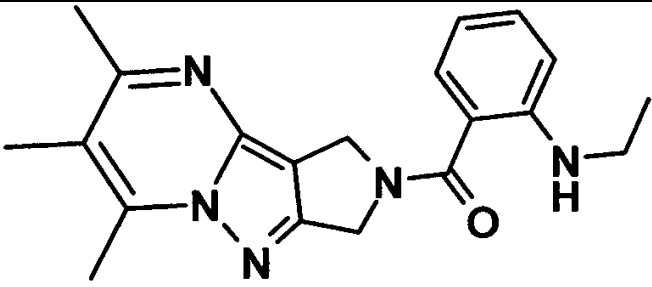
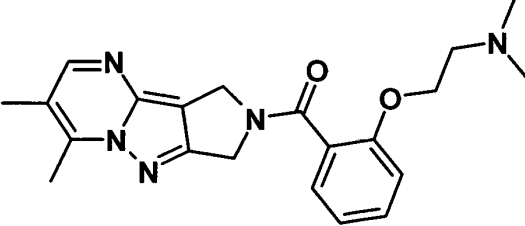
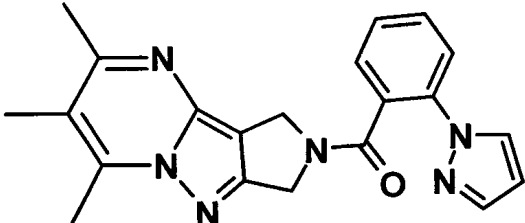
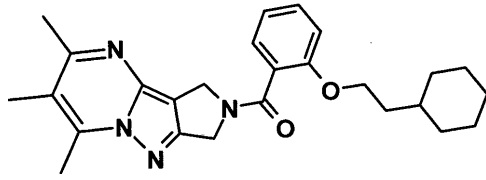
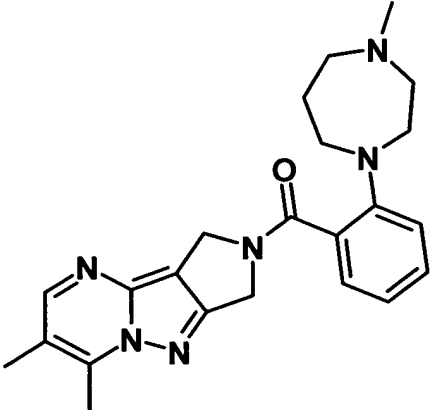
Ej.	Estructuras	CE ₅₀ de MAP del M1 (nM)
12		**
13		**
14		**
15		**

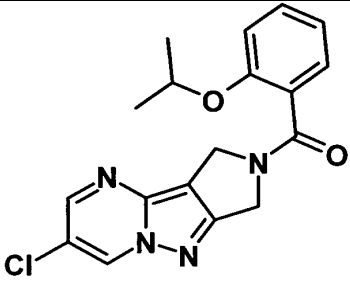
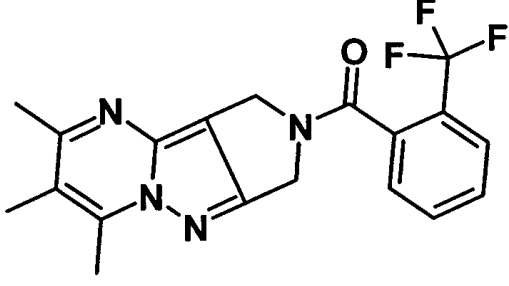
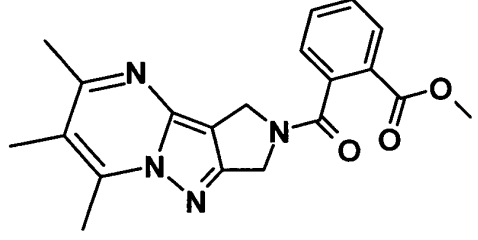
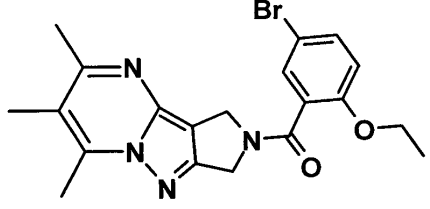
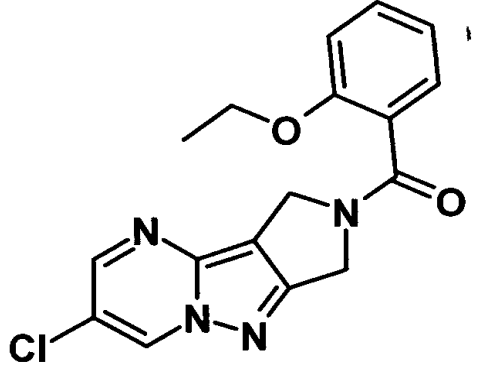
Ej.	Estructuras	CE ₅₀ de MAP del M1 (nM)
16		**
17		**
18		**
19		**
20		**

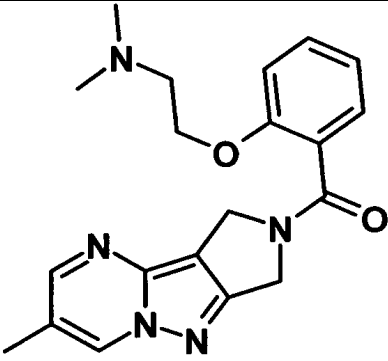
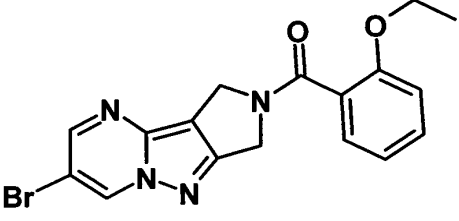
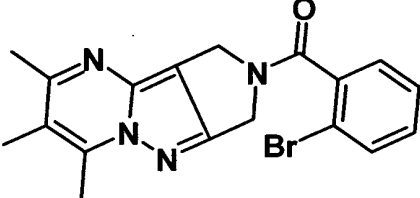
Ej.	Estructuras	CE ₅₀ de MAP del M1 (nM)
21		**
22		**
23		**
24		**
25		**
26		**

Ej.	Estructuras	CE ₅₀ de MAP del M1 (nM)
27		*
28		*
29		*
30		*
31		*

Ej.	Estructuras	CE ₅₀ de MAP del M1 (nM)
32		*
33		*
34		*
35		*
36		*

Ej.	Estructuras	CE ₅₀ de MAP del M1 (nM)
37		*
38		*
39		*
40		*
41		*

Ej.	Estructuras	CE ₅₀ de MAP del M1 (nM)
42		*
43		*
44		*
45		*
46		*

Ej.	Estructuras	CE ₅₀ de MAP del M1 (nM)
47		*
48		*
49		*

Ejemplo 182: Preparación de formulaciones farmacéuticas

Formulación 1 – Comprimidos

- 5 Se mezcla un compuesto de fórmula (I) como polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una razón en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. Se forma la mezcla en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa para comprimidos.

Formulación 2 – Cápsulas

- 10 Se mezcla un compuesto de fórmula (I) como polvo seco con un diluyente de almidón en una razón en peso aproximada de 1:1. Se llena la mezcla en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo según la invención por cápsula).

Formulación 3 - Líquido

- 15 Se combinan un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg), se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla n.º 10, y luego se mezclan con una disolución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), aroma y color con agua y se añaden con agitación. Entonces se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 – Comprimidos

- 20 Se mezcla un compuesto de fórmula (I) como polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una razón en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. Se forma la mezcla en

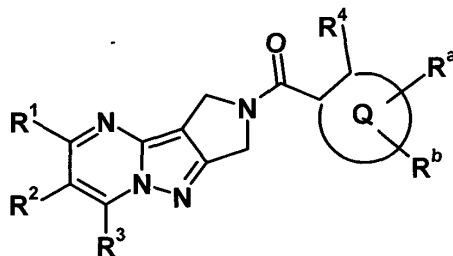
comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa para comprimidos.

Formulación 5 – Inyección

5 Se disuelve un compuesto de fórmula (I) en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada con fosfato hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

- 5 R¹, R², R³ se seleccionan independientemente unos de otros de H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxilo C₁-C₆ lineal o ramificado, Hal o hidroxilo;
- R^a, R^b se seleccionan independientemente unos de otros de H, Hal, hidroxilo o A;
- Q indica un grupo aromático de 6 miembros o un grupo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.
- 10 R⁴ indica G, OG, SG, OCHF₂, OCF₂CHF₂, NR⁵G, -COOG u OCOG;
- R⁵ indica H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.
- G indica -CH₃, -CF₃, -CH₂-A, Het, Cyc, Ar, -CH₂-Het, -CH₂-Cyc, -CH₂-Ar, Hal, hidroxilo;
- Hal indica F, Cl, Br o I, preferiblemente F, Cl o Br;
- 15 A es una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en la que los grupos -CH₂ no adyacentes de 1 a 3 pueden reemplazarse independientemente unos de otros por un grupo seleccionado de O, NR⁵, S, SO, SO₂, CO, y en la que los átomos de hidrógeno de 1 a 5 pueden reemplazarse independientemente unos de otros por Het, Cyc, Ar o Hal;
- 20 Het indica un anillo saturado, insaturado o aromático, que es monocíclico o bicíclico o bicíclico condensado y que tiene de 3 a 8 miembros y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, NR⁵, O, S, CO, SO o SO₂, que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de A, Hal, OH y Het¹;
- Het¹ indica un anillo carbocíclico de 4, 5 ó 6 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono se reemplazan por átomos de oxígeno.
- 25 Ar indica un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros o un anillo aromático bicíclico condensado o no condensado, y sustituido opcionalmente por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de A o Hal;
- Cyc indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono y sustituido opcionalmente por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de A o Hal;

y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos.

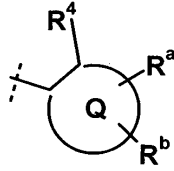
30 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que

Q es un anillo de fenilo;

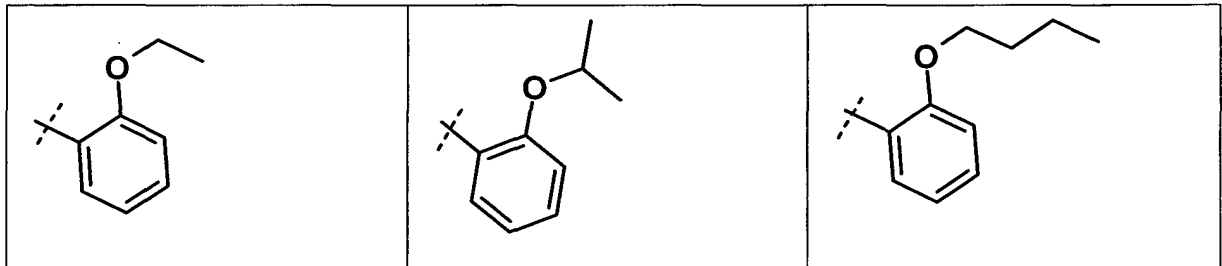
R^a, R^b se seleccionan independientemente de H, Hal, hidroxilo o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y en los que pueden reemplazarse de 1 a 3 átomos de hidrógeno por Hal;

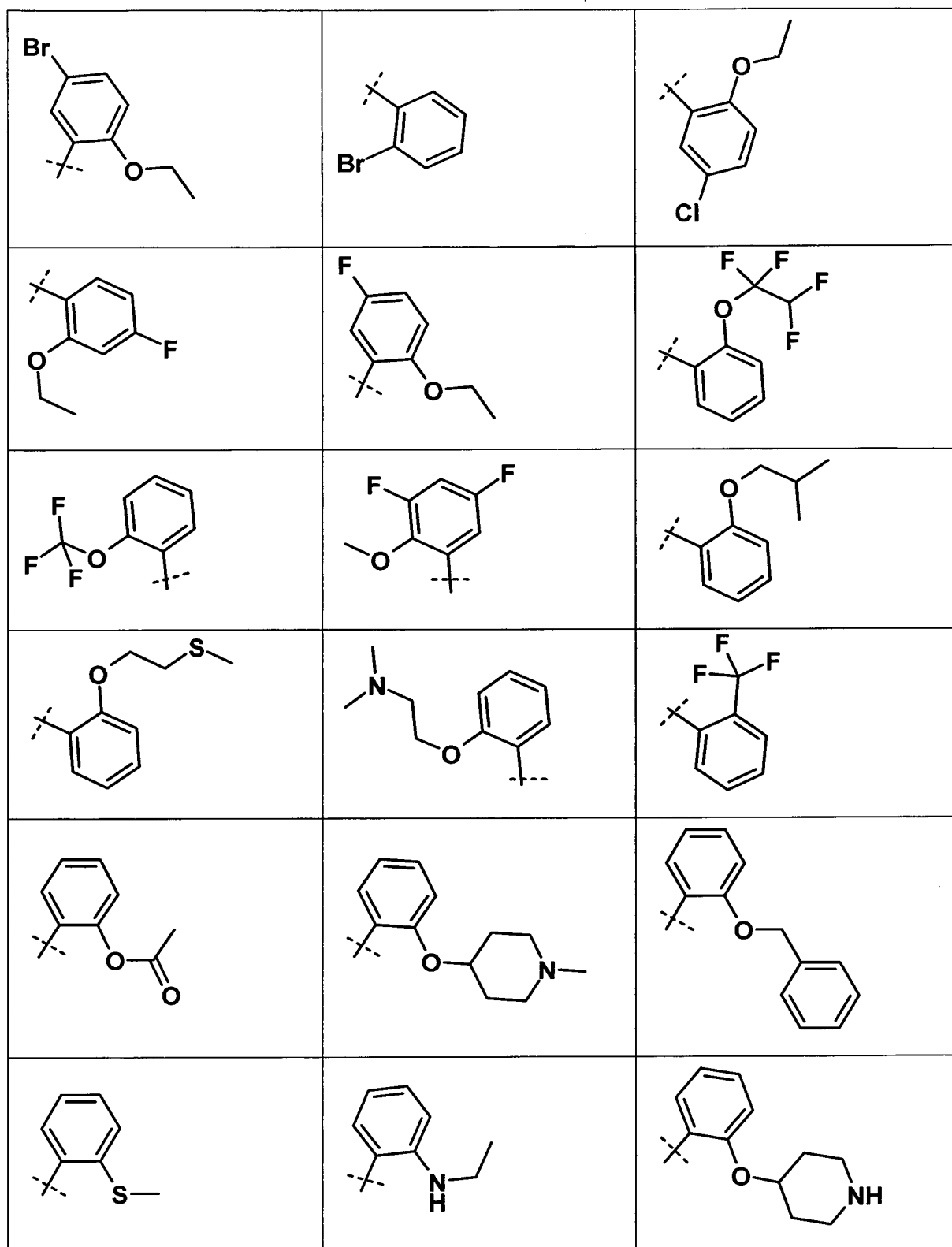
R⁴ es G u OG;

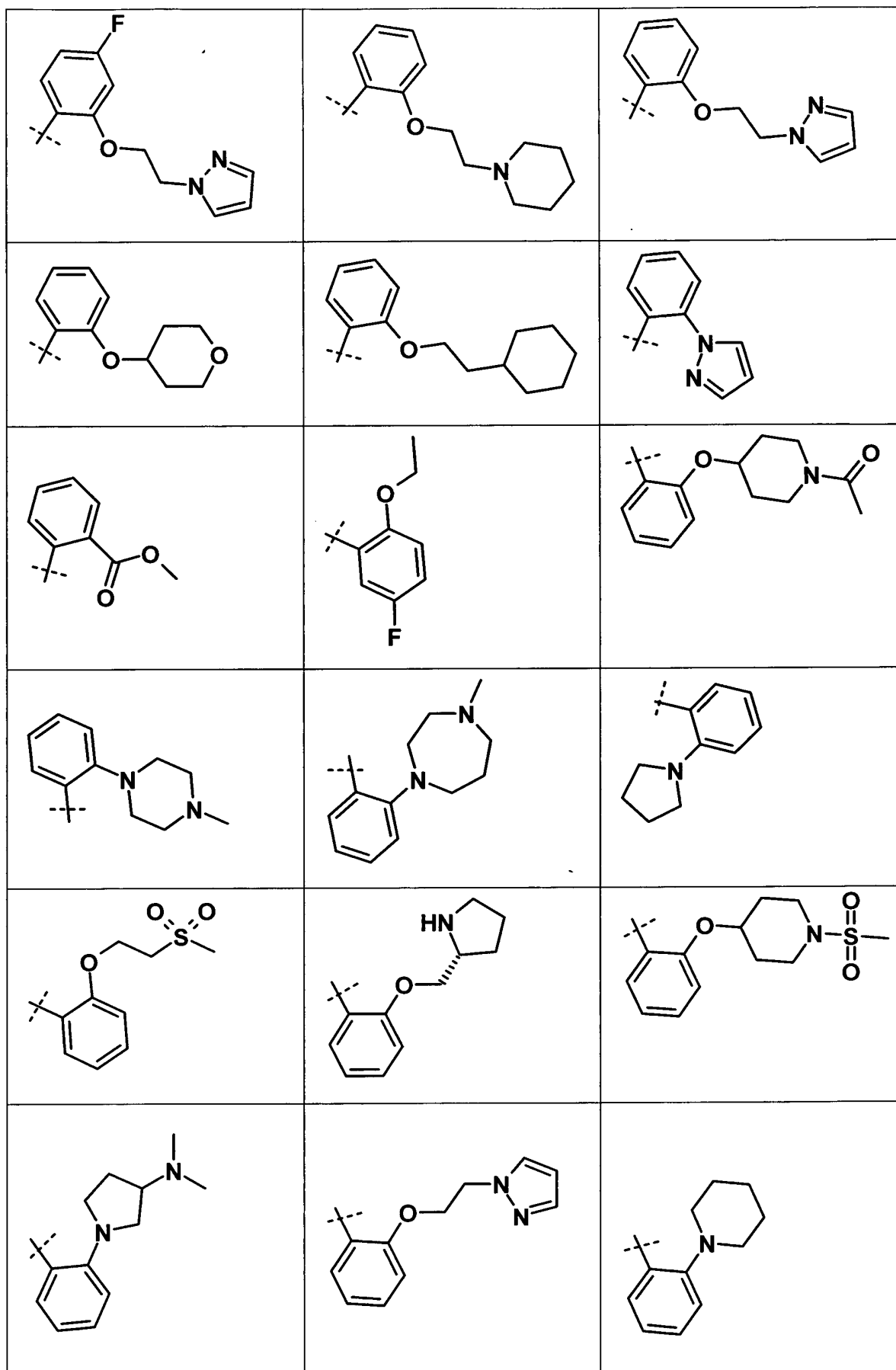
3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 ó 2 en la que el grupo

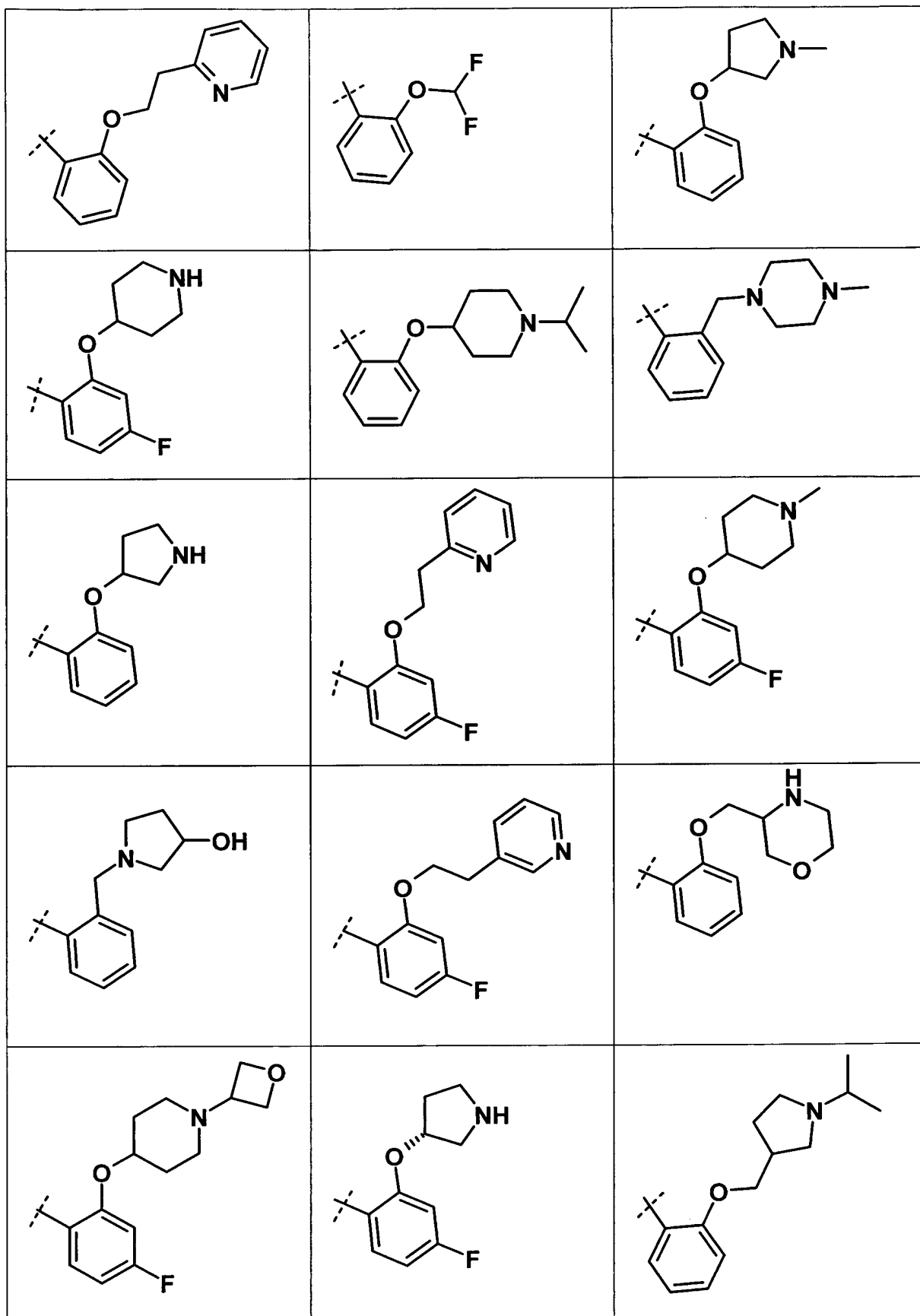


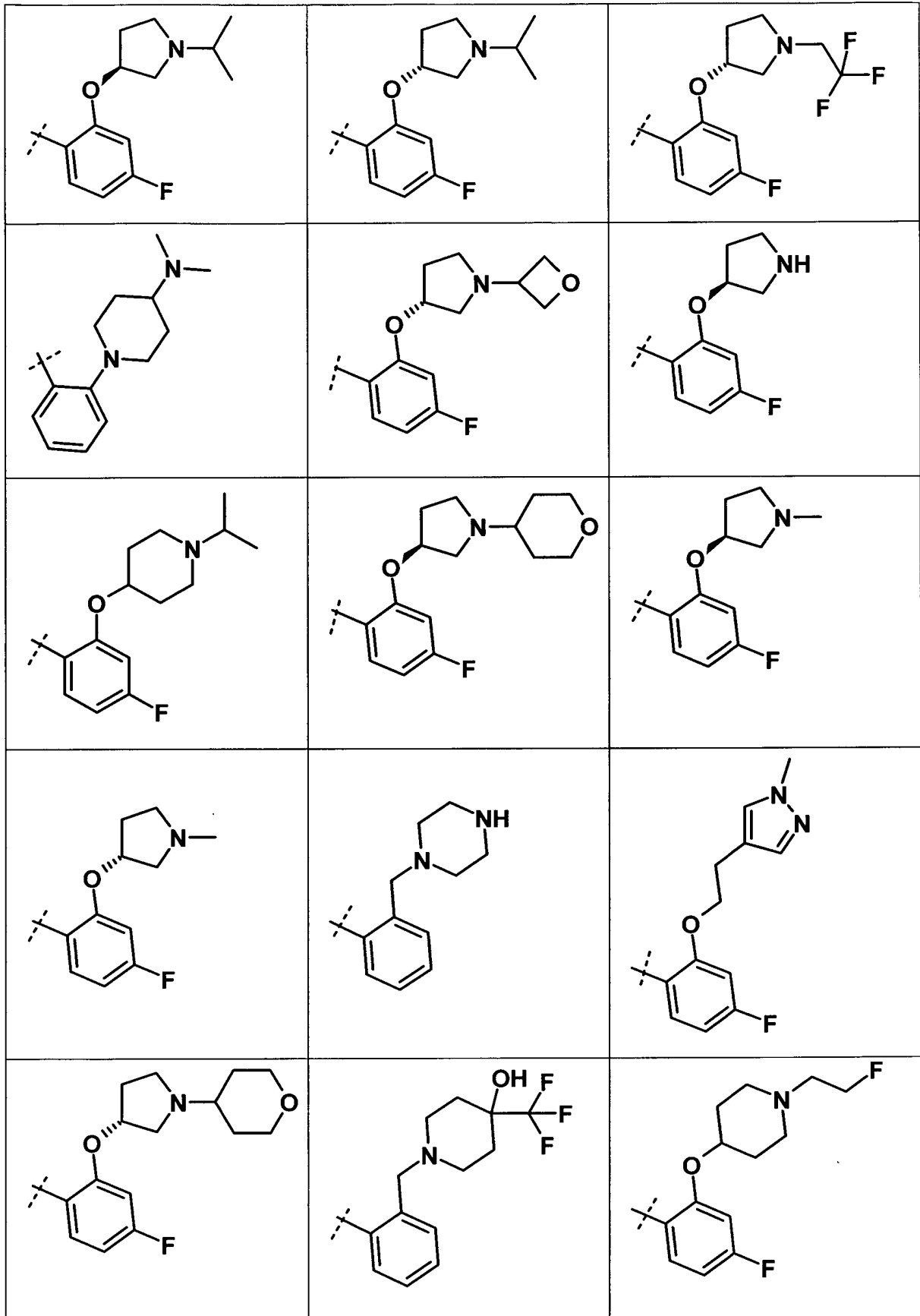
se selecciona de uno de los siguientes grupos

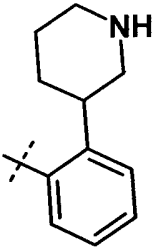
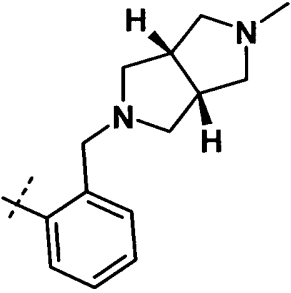
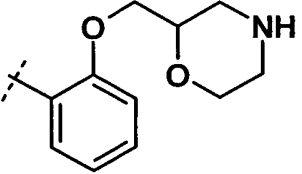
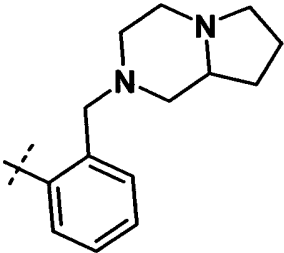
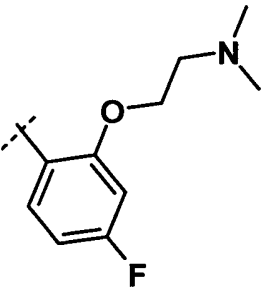
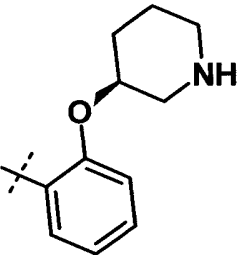
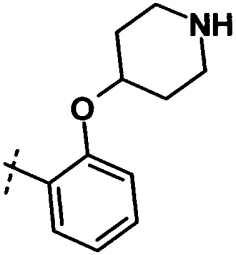




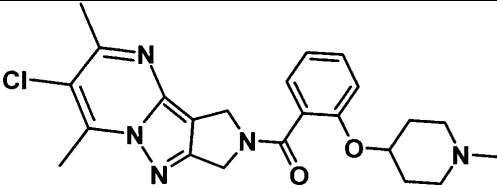
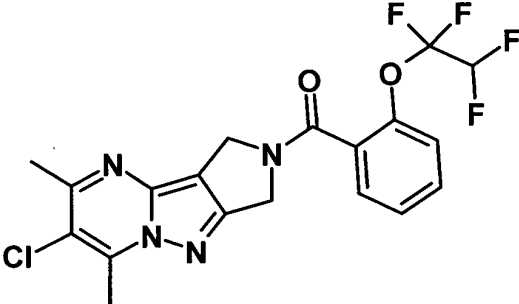


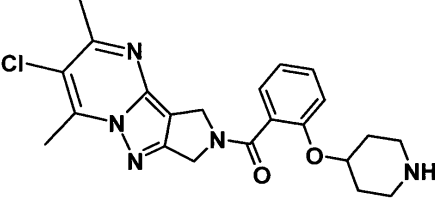
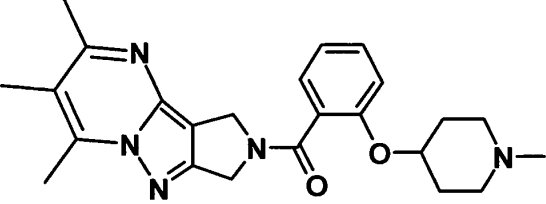
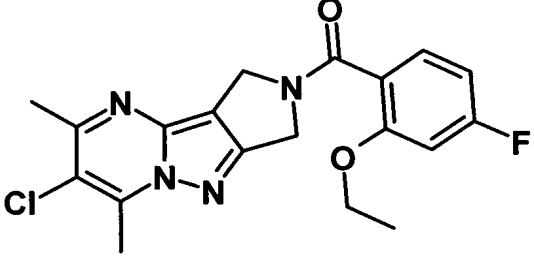
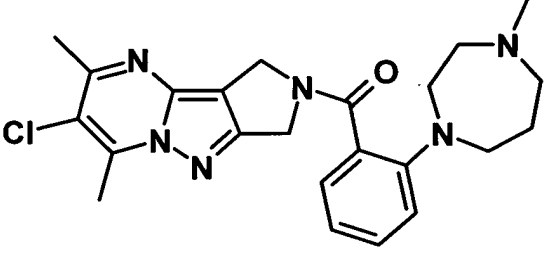
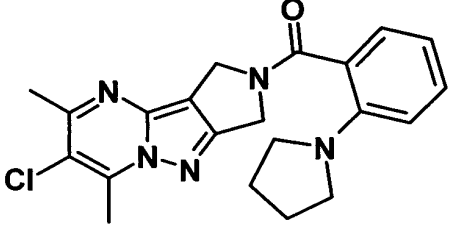
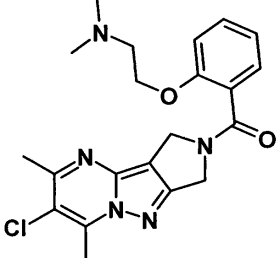


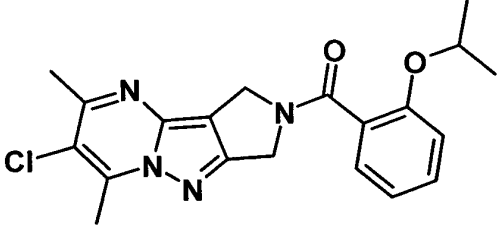
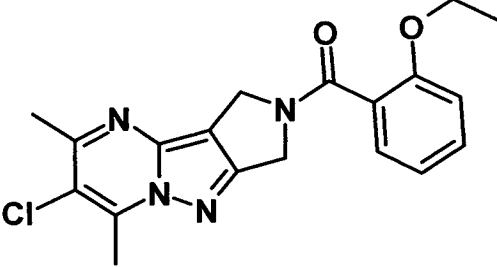
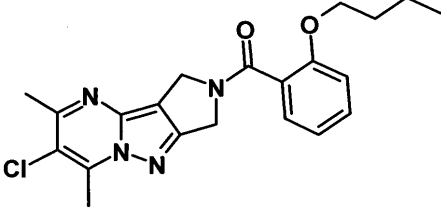
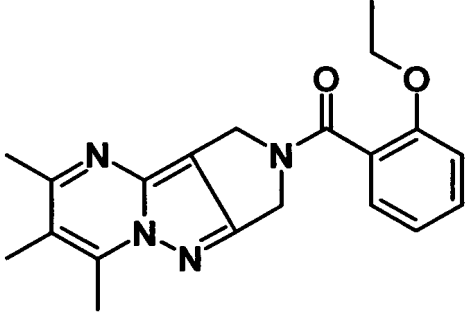
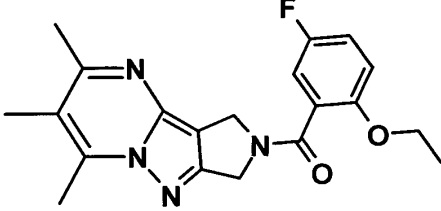


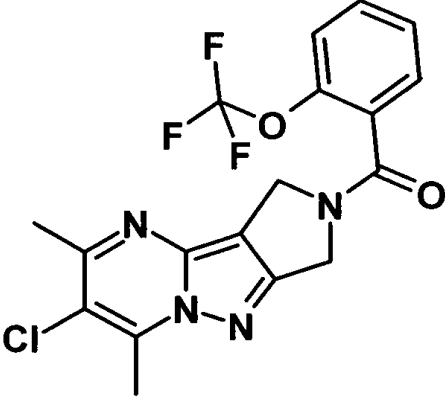
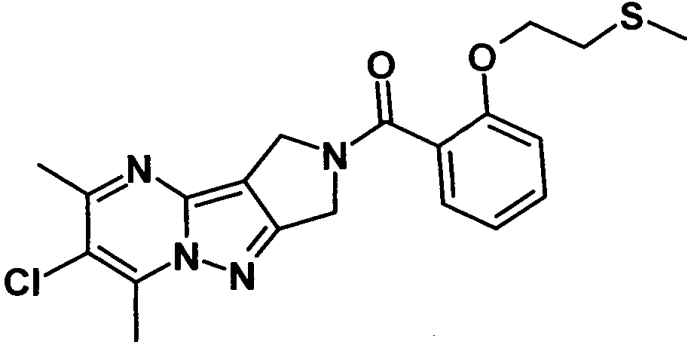
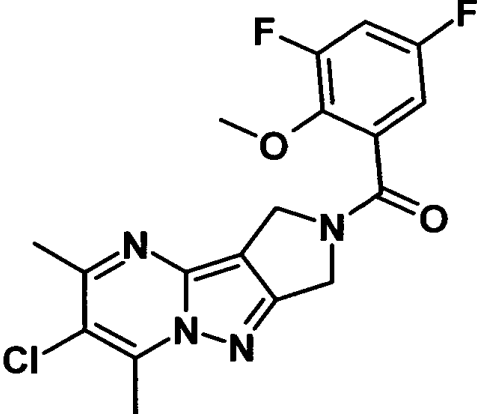
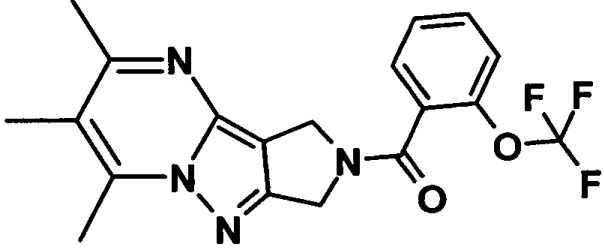
		
		
		

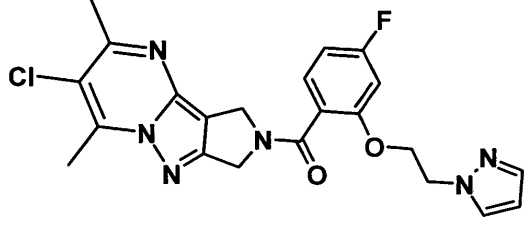
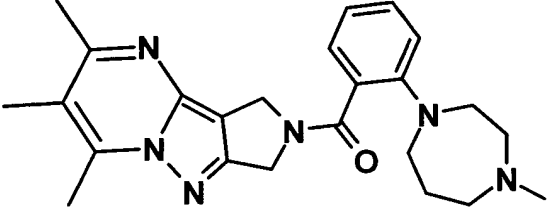
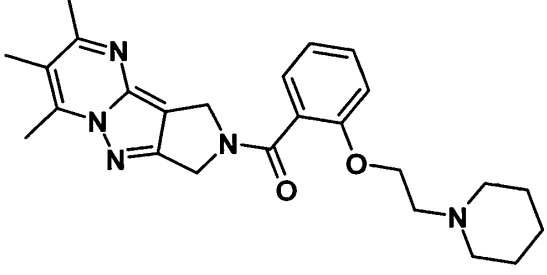
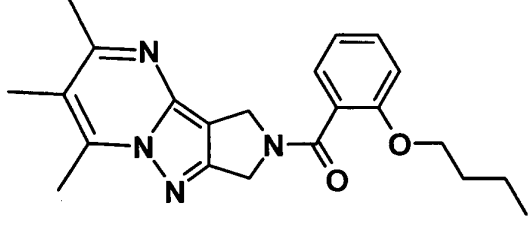
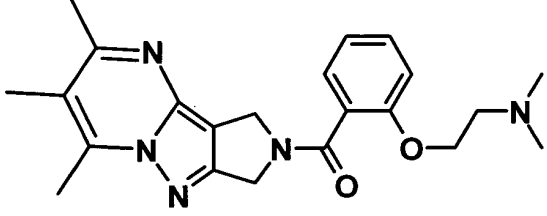
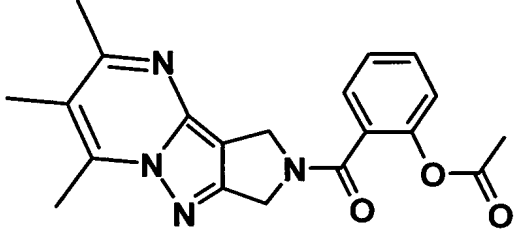
4. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3 en la que el compuesto se selecciona del siguiente grupo:

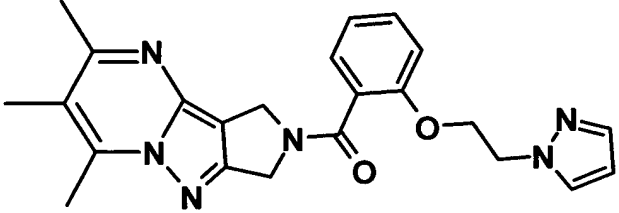
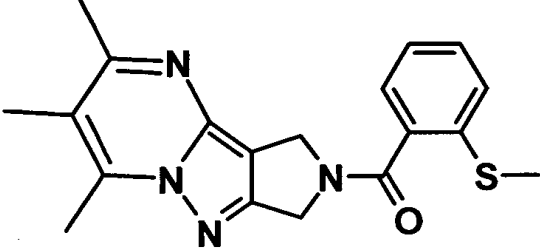
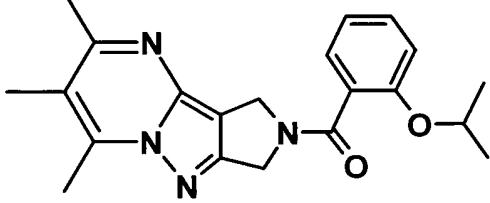
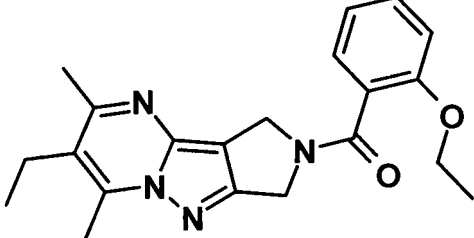
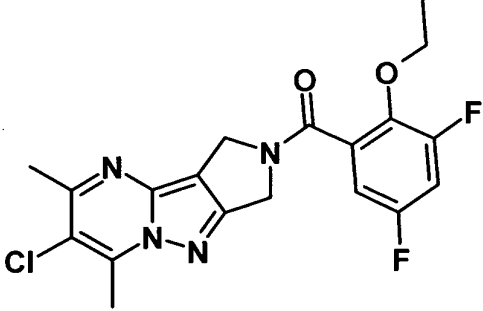
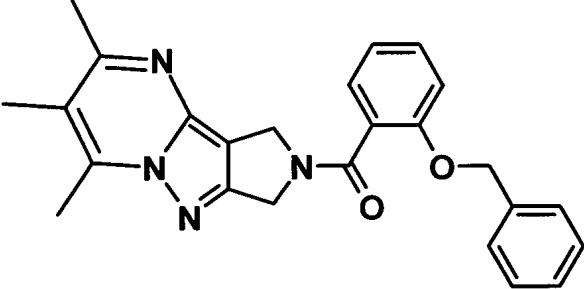
Ej.	Estructuras
1	
2	

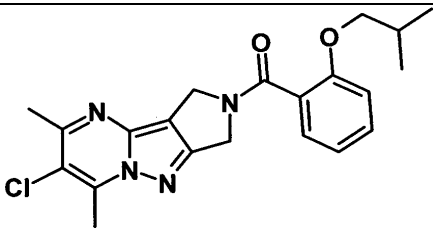
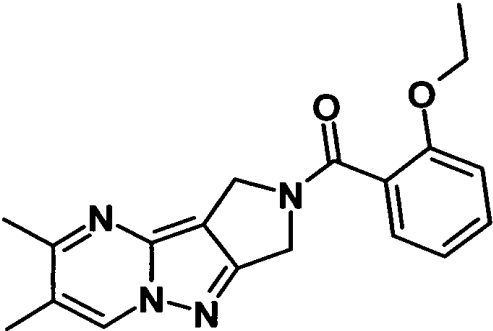
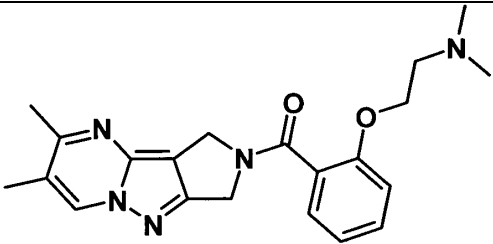
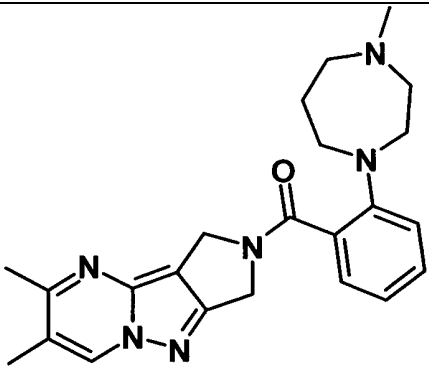
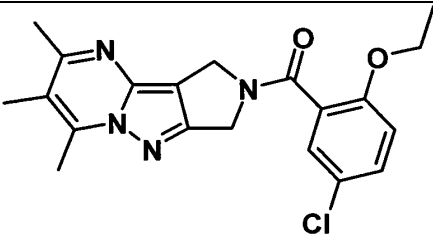
Ej.	Estructuras
3	
4	
5	
6	
7	
8	

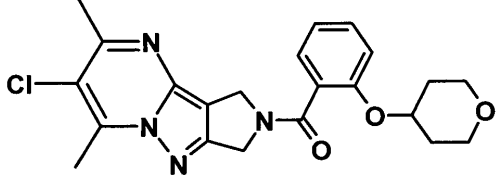
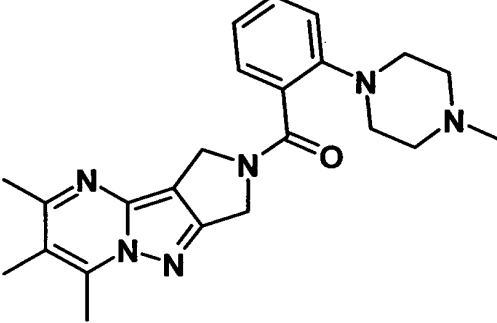
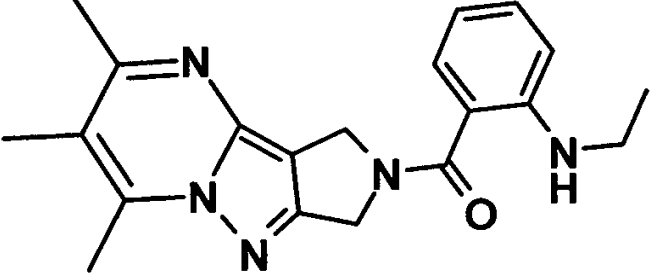
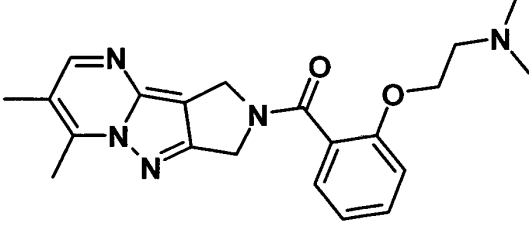
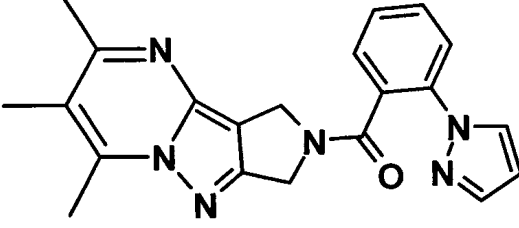
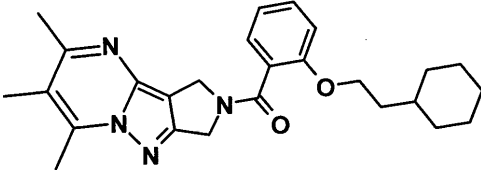
Ej.	Estructuras
9	
10	
11	
12	
13	

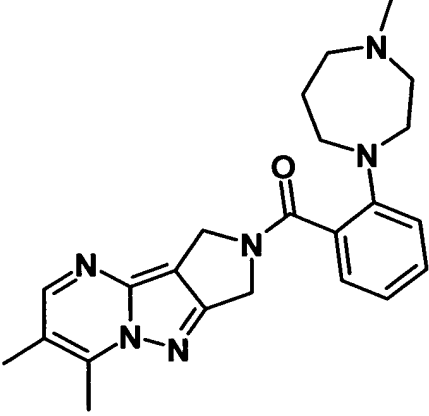
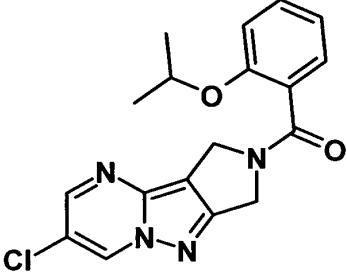
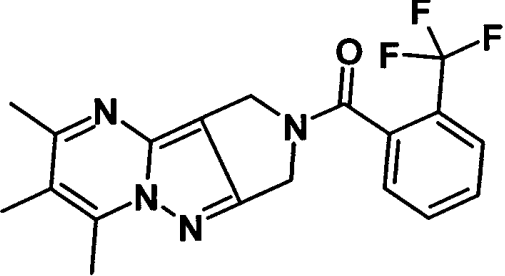
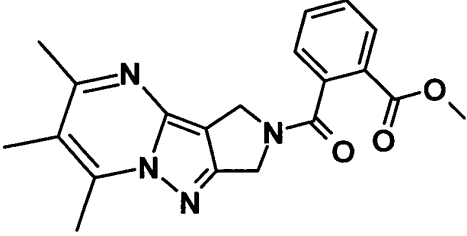
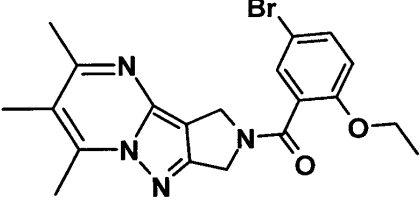
Ej.	Estructuras
14	 <chem>Cc1nc(Cl)c(C)n1-c2ncn2C3CN(C3)C(=O)c4cc(OC(F)(F)F)ccc4</chem>
15	 <chem>Cc1nc(Cl)c(C)n1-c2ncn2C3CN(C3)C(=O)c4ccc(OCCS)cc4</chem>
16	 <chem>Cc1nc(Cl)c(C)n1-c2ncn2C3CN(C3)C(=O)c4cc(F)c(OC)c4F</chem>
17	 <chem>Cc1c(C)c(C)n1-c2ncn2C3CN(C3)C(=O)c4cc(OC(F)(F)F)ccc4</chem>

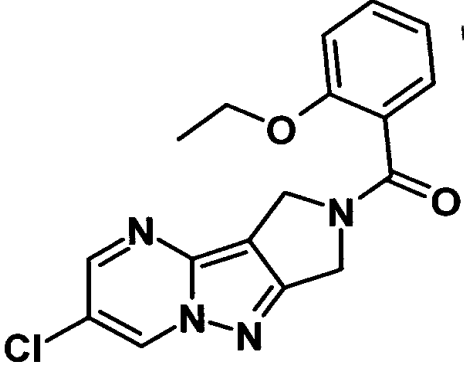
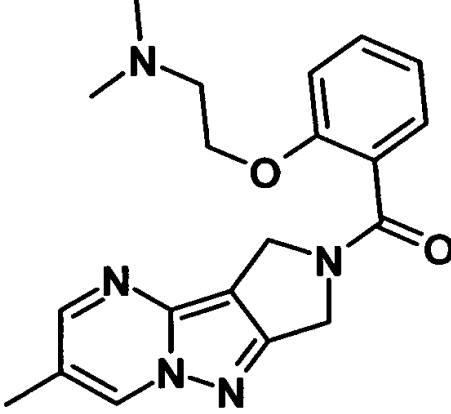
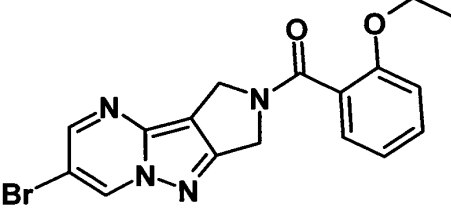
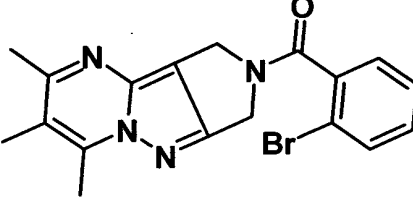
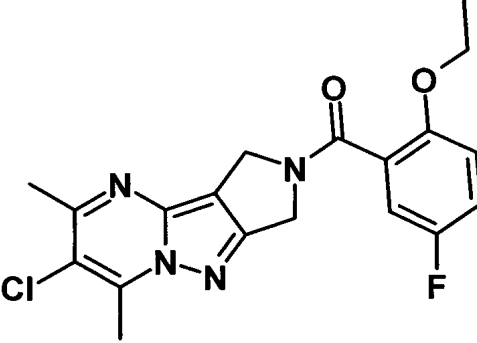
Ej.	Estructuras
18	 <chem>Cc1nc2c(nc1n2)C(C)C(Cl)C3=CN=CN3C(=O)c4ccc(F)cc4OCC5=CN=CN5</chem>
19	 <chem>Cc1nc2c(nc1n2)C(C)C(C)C3=CN=CN3C(=O)c4ccccc4N5CCNCC5</chem>
20	 <chem>Cc1nc2c(nc1n2)C(C)C(C)C3=CN=CN3C(=O)c4ccccc4OCC5NCCCC5</chem>
21	 <chem>Cc1nc2c(nc1n2)C(C)C(C)C3=CN=CN3C(=O)c4ccccc4OCC</chem>
22	 <chem>Cc1nc2c(nc1n2)C(C)C(C)C3=CN=CN3C(=O)c4ccccc4OCCN(C)C</chem>
23	 <chem>Cc1nc2c(nc1n2)C(C)C(C)C3=CN=CN3C(=O)c4ccccc4OC(=O)C</chem>

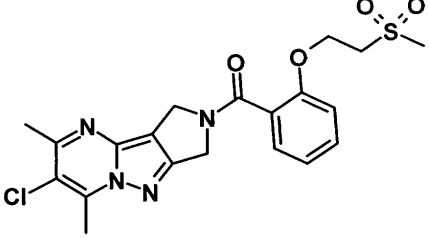
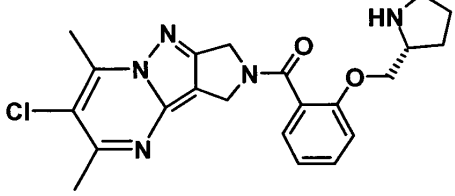
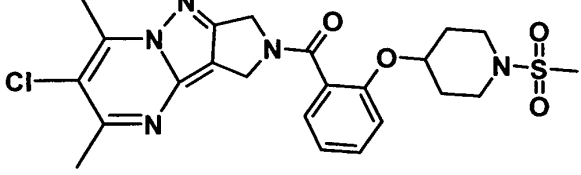
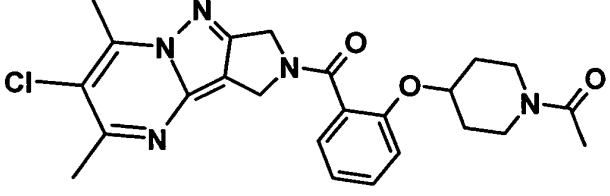
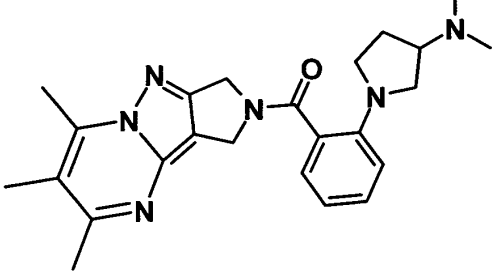
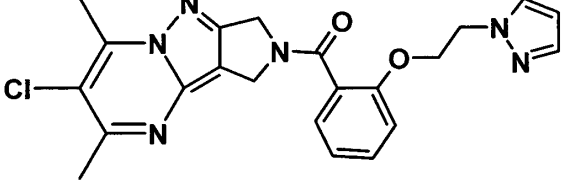
Ej.	Estructuras
24	
25	
26	
27	
28	
29	

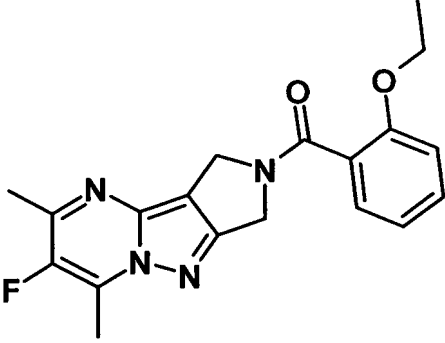
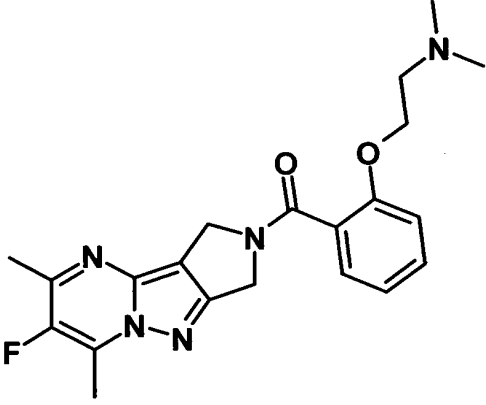
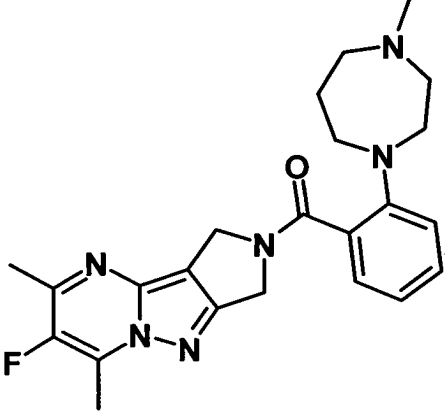
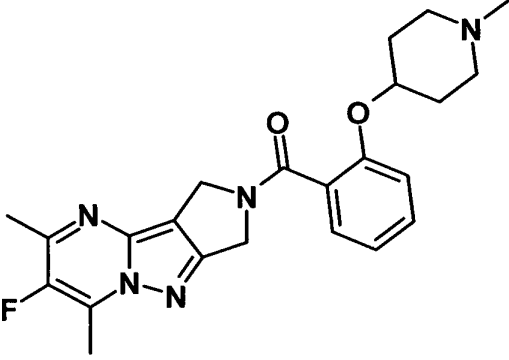
Ej.	Estructuras
30	
31	
32	
33	
34	

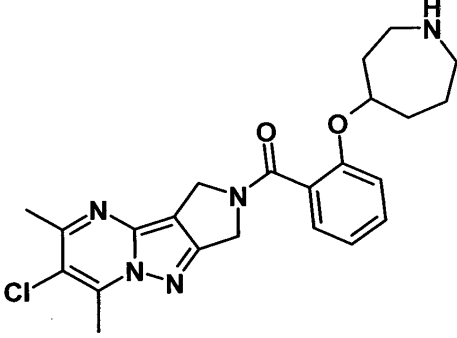
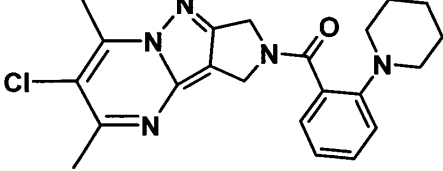
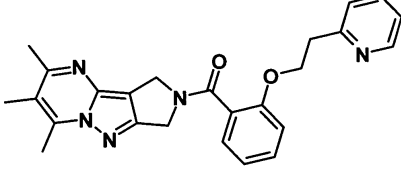
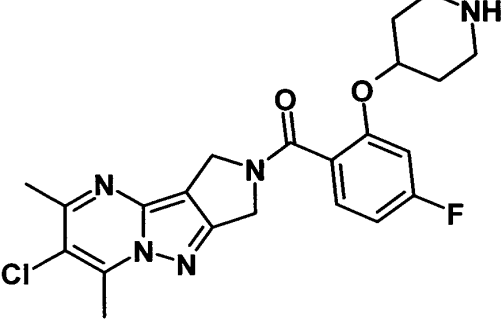
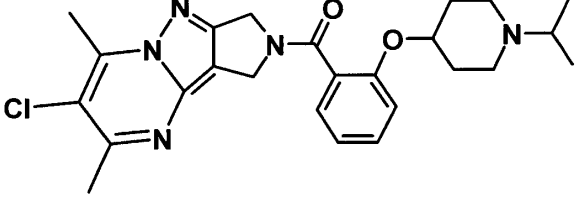
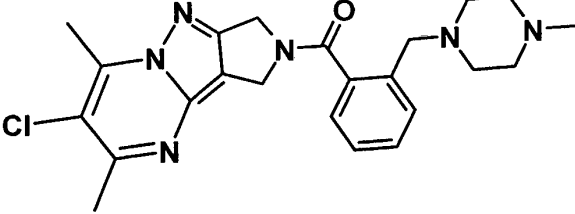
Ej.	Estructuras
35	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc(C)c2CN(C(=O)c3ccc(OCC4CCOCC4)cc3)C</chem>
36	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc(C)c2CN(C(=O)c3ccc(N4CCN(C)CC4)cc3)C</chem>
37	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc(C)c2CN(C(=O)c3ccc(NCC)cc3)C</chem>
38	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc(C)c2CN(C(=O)c3ccc(OCCN(C)C)cc3)C</chem>
39	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc(C)c2CN(C(=O)c3ccc4c(c3)ncn4)C</chem>
40	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc(C)c2CN(C(=O)c3ccc(OCC4CCCCC4)cc3)C</chem>

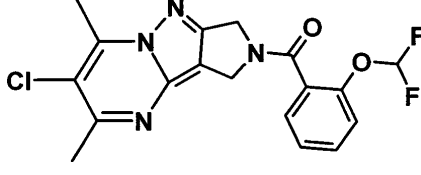
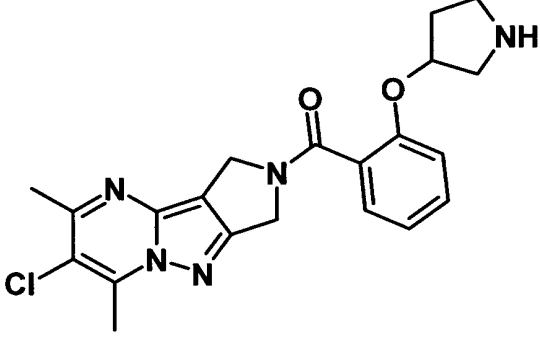
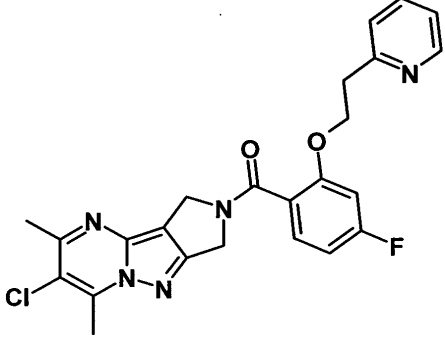
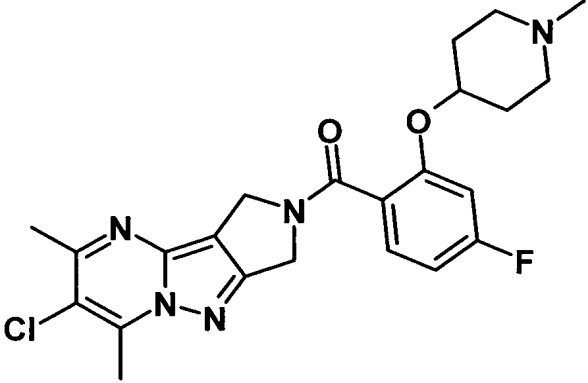
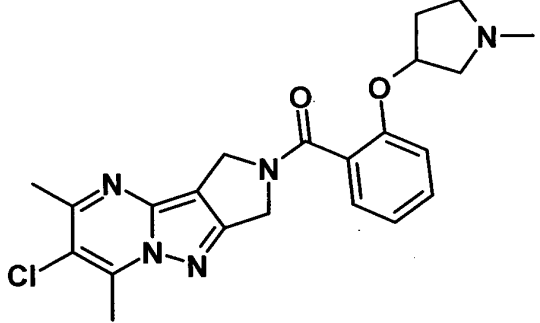
Ej.	Estructuras
41	
42	
43	
44	
45	

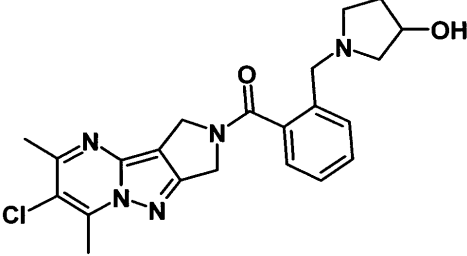
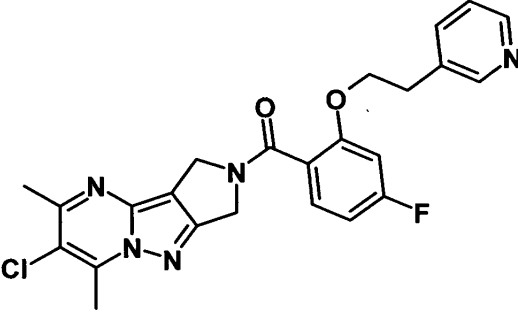
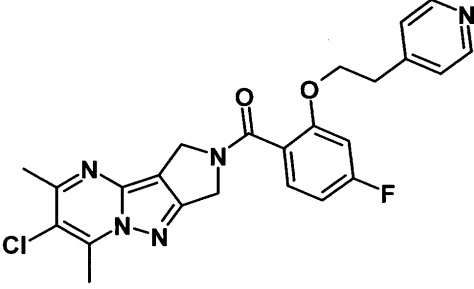
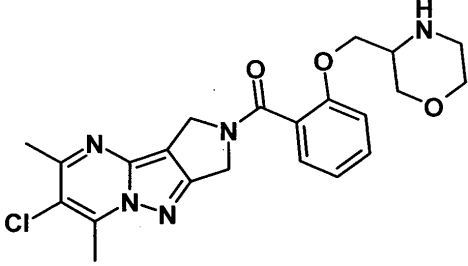
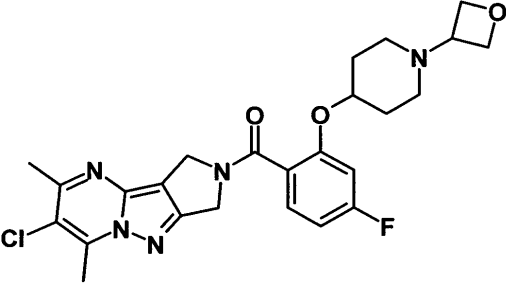
Ej.	Estructuras
46	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CC3=C(N2)N=CN=C3Cl</chem>
47	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CC3=C(N2)N=CN=C3C</chem>
48	 <chem>CCOC1=CC(=C(C=C1))C(=O)N2CC3=C(N2)N=CN=C3Br</chem>
49	 <chem>CN1C=CN=C1C2=CN=CN=C2C3=CC=CC=C3Br</chem>
50	 <chem>CCOC1=CC(=C(C=C1)F)C(=O)N2CC3=C(N2)N=CN=C3C(Cl)C</chem>

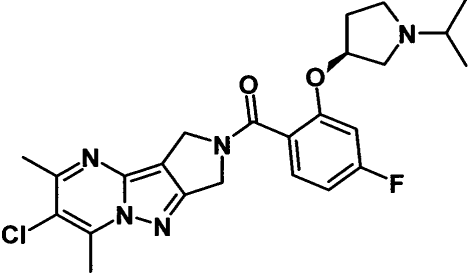
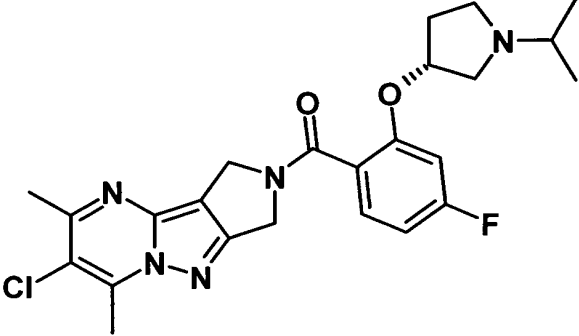
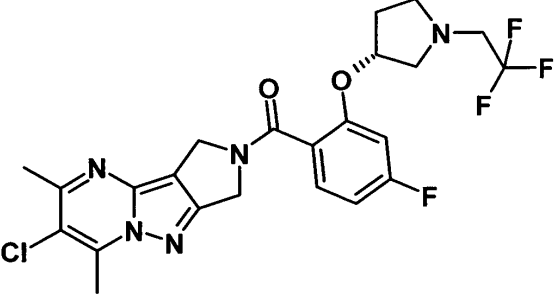
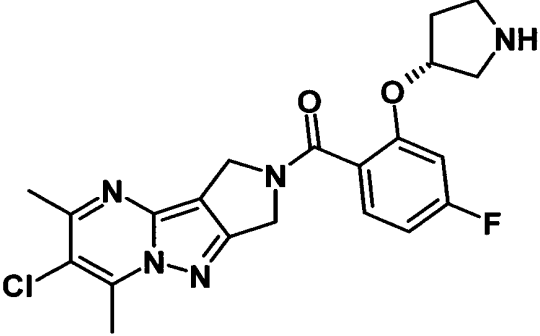
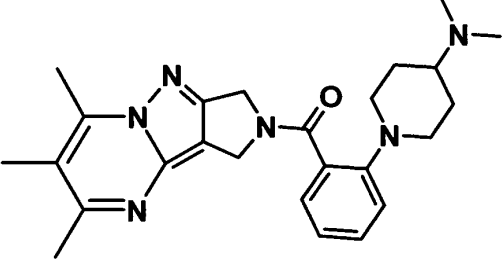
Ej.	Estructuras
51	
52	
53	
54	
55	
56	

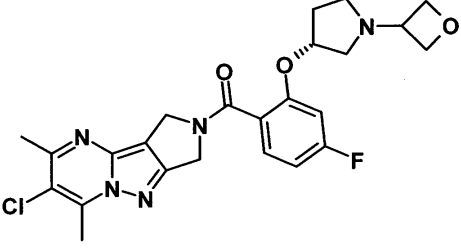
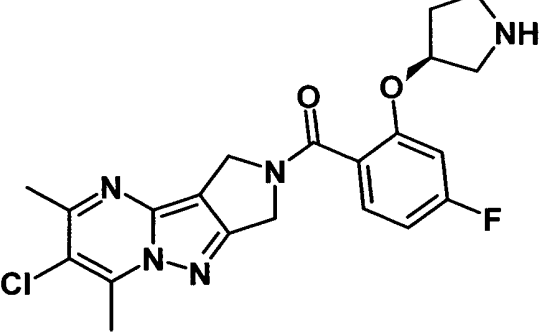
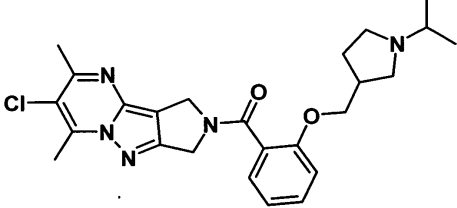
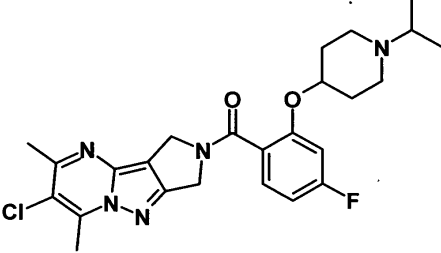
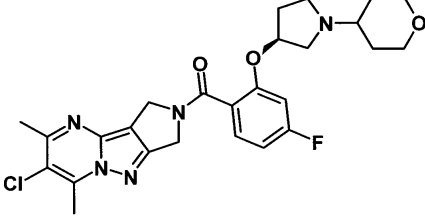
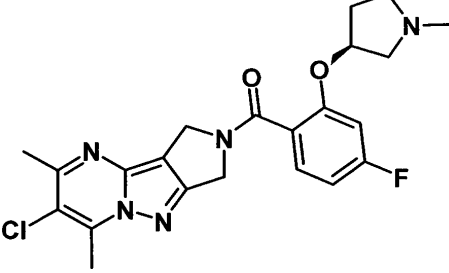
Ej.	Estructuras
57	
58	
59	
60	

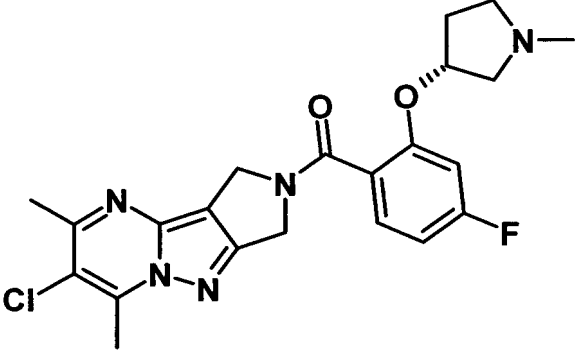
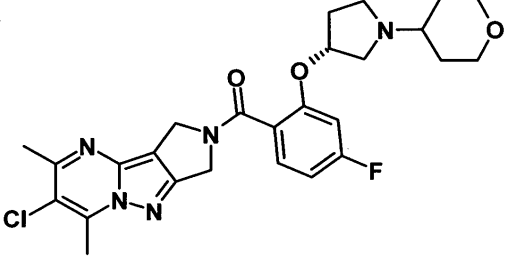
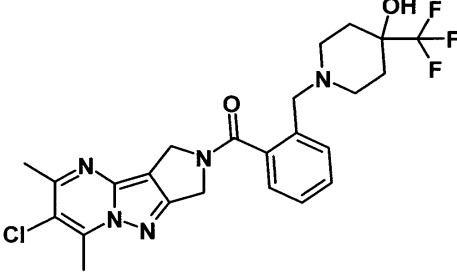
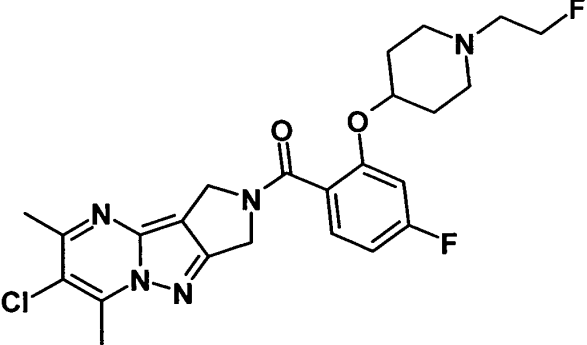
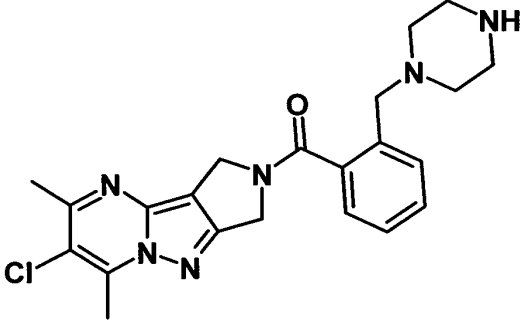
Ej.	Estructuras
61	
62	
63	
64	
65	
66	

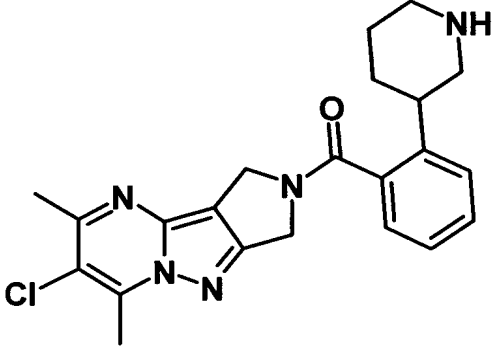
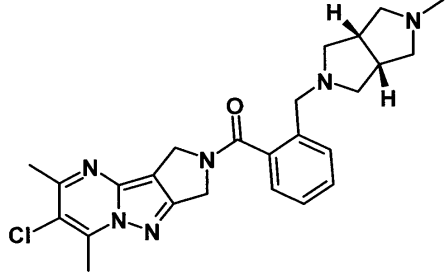
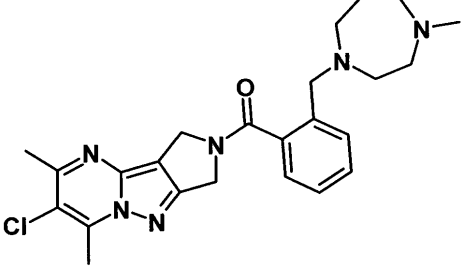
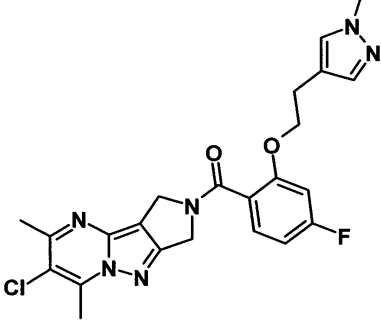
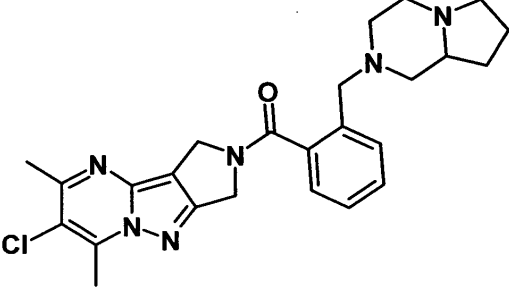
Ej.	Estructuras
67	
68	
69	
70	
71	

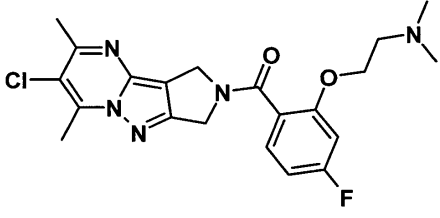
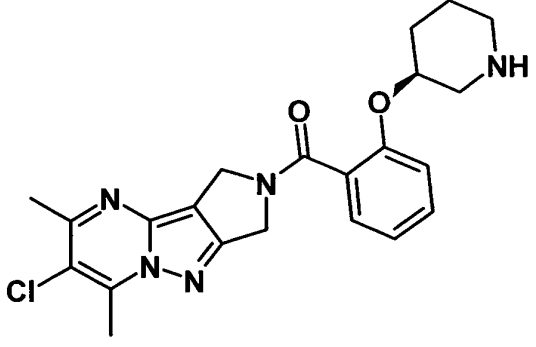
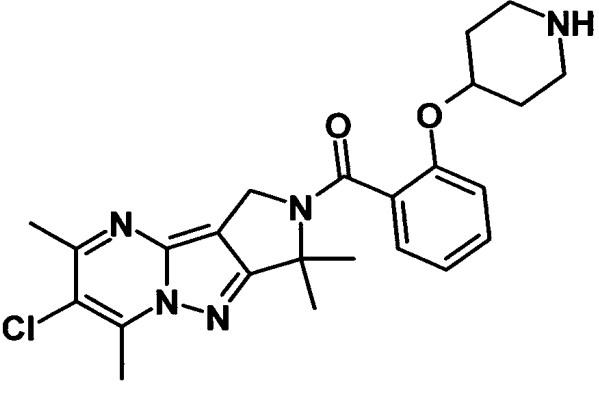
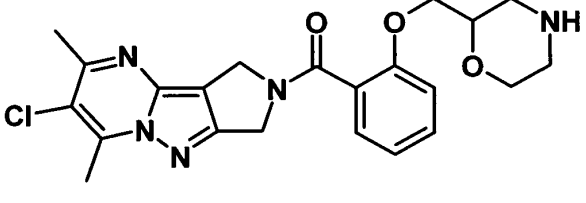
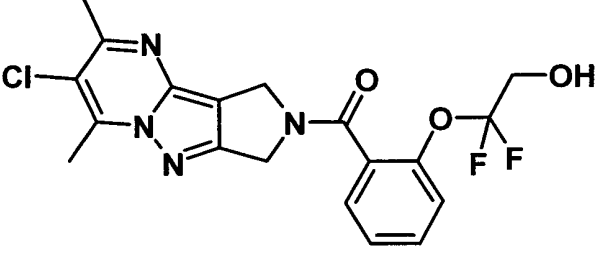
Ej.	Estructuras
72	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C3CCN(C3)C(=O)c4ccc(cc4)CNCCO</chem>
73	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C3CCN(C3)C(=O)c4cc(F)ccc4OCCc5ccncc5</chem>
74	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C3CCN(C3)C(=O)c4cc(F)ccc4OCCc5ccncc5</chem>
75	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C3CCN(C3)C(=O)c4ccc(cc4)OCCN1CCOCC1</chem>
76	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C3CCN(C3)C(=O)c4cc(F)ccc4OCCN1CCOC1</chem>

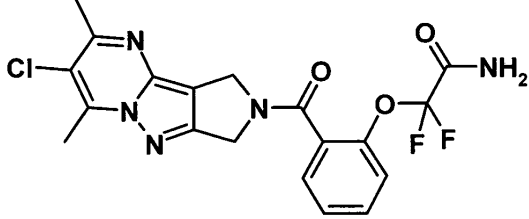
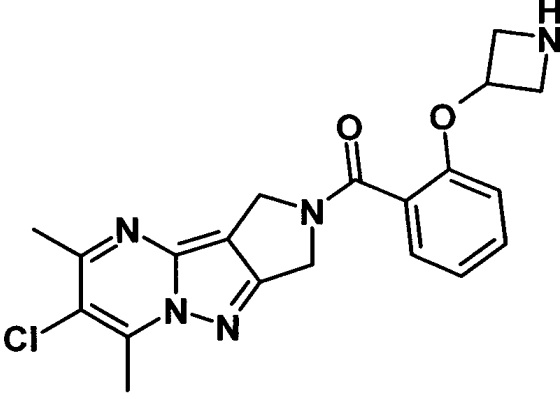
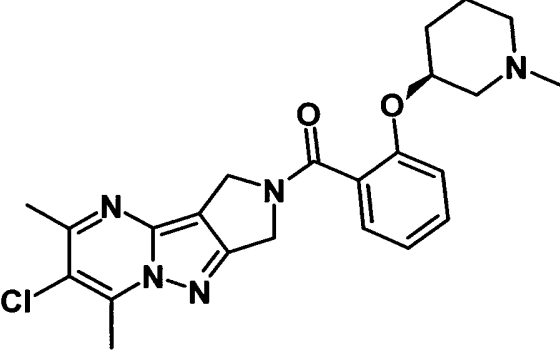
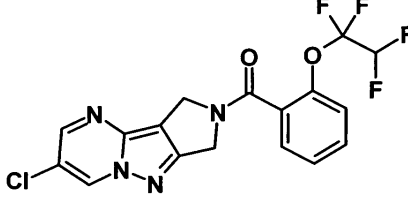
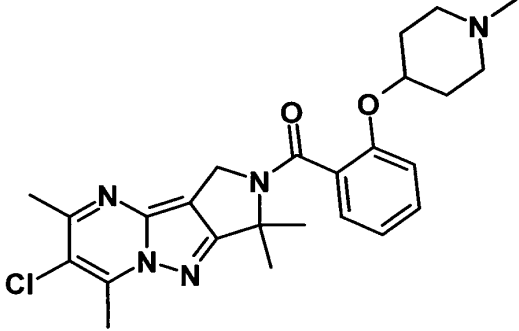
Ej.	Estructuras
77	
78	
79	
80	
81	

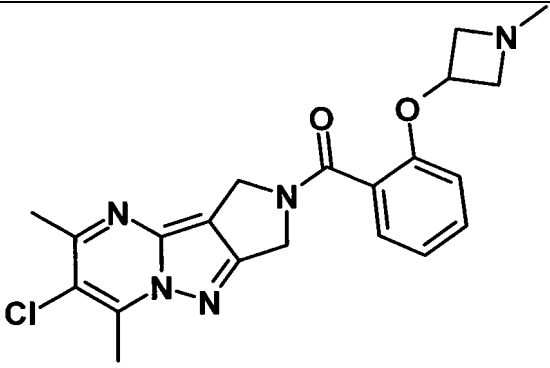
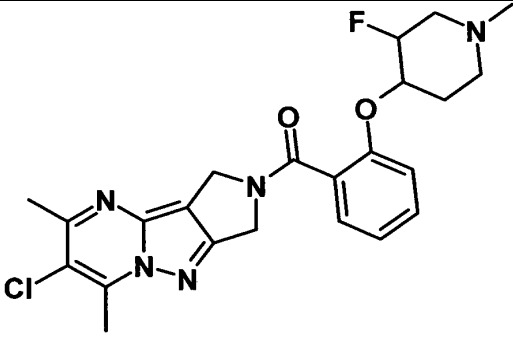
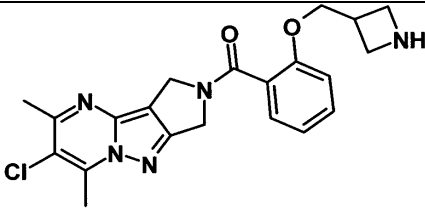
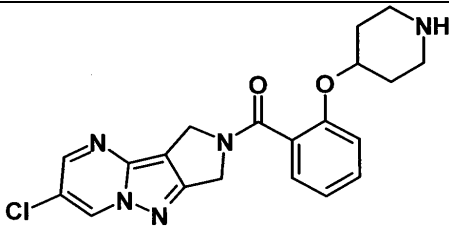
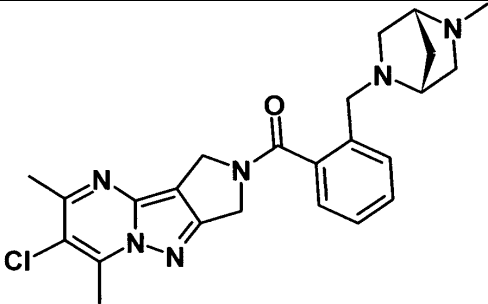
Ej.	Estructuras
82	
83	
84	
85	
86	
87	

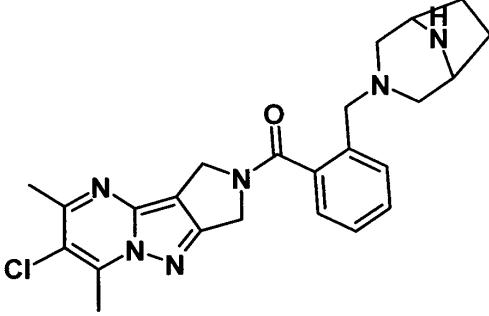
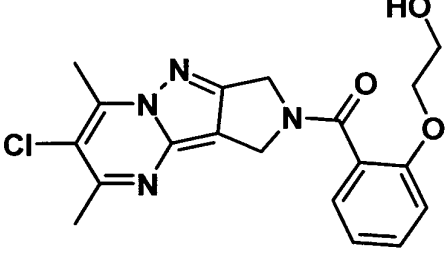
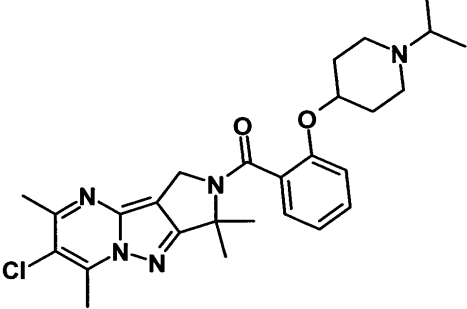
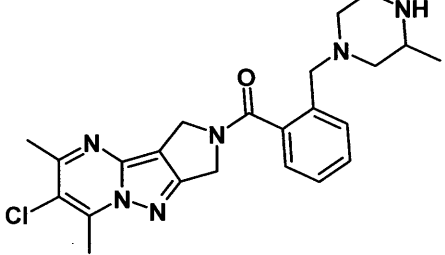
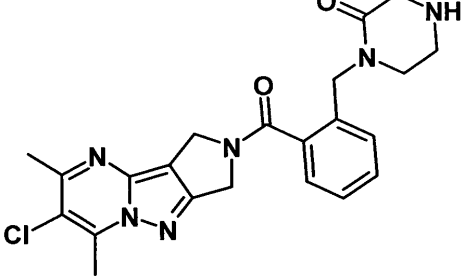
Ej.	Estructuras
88	
89	
90	
91	
92	

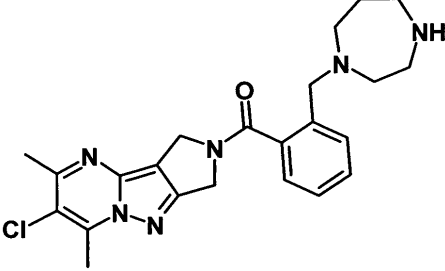
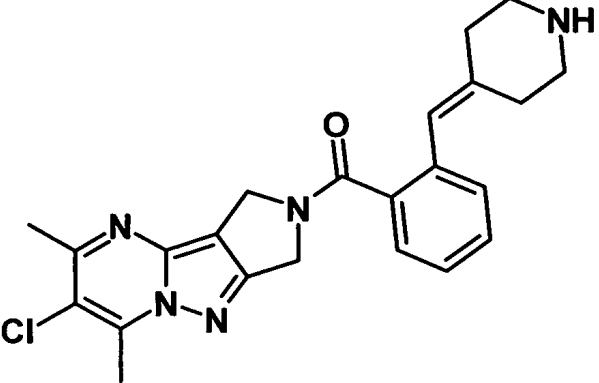
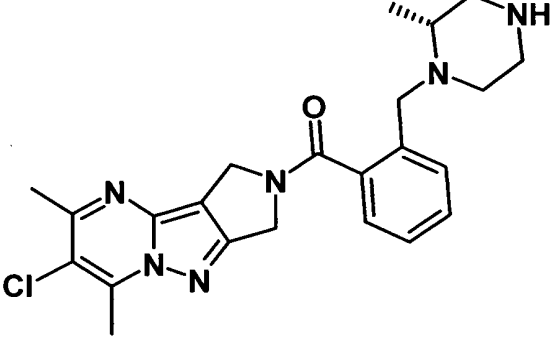
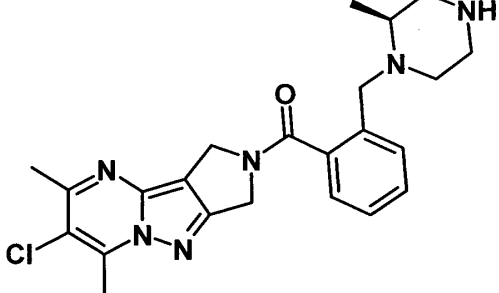
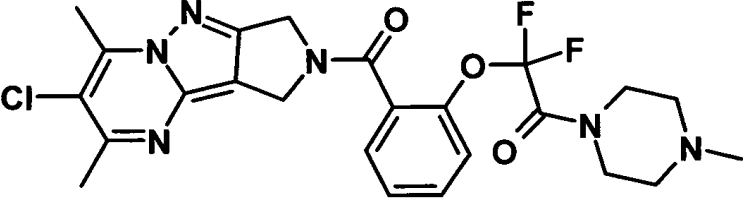
Ej.	Estructuras
93	 <chem>Cc1nc2c(nc1Cl)nn2C3=CN(C3)C(=O)c4ccc(cc4)N5CCCCN5</chem>
94	 <chem>Cc1nc2c(nc1Cl)nn2C3=CN(C3)C(=O)c4ccc(cc4)N5CCN(C)CC5</chem>
95	 <chem>Cc1nc2c(nc1Cl)nn2C3=CN(C3)C(=O)c4ccc(cc4)N5CCN(C)CC5</chem>
96	 <chem>Cc1nc2c(nc1Cl)nn2C3=CN(C3)C(=O)c4ccc(OC5=CN(C)C=C5)c(F)c4</chem>
97	 <chem>Cc1nc2c(nc1Cl)nn2C3=CN(C3)C(=O)c4ccc(cc4)N5CCNCC5</chem>

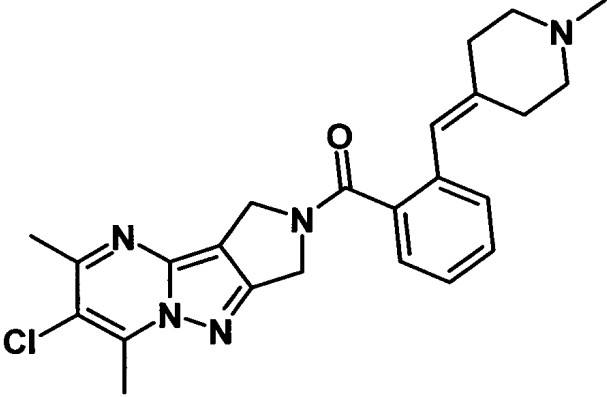
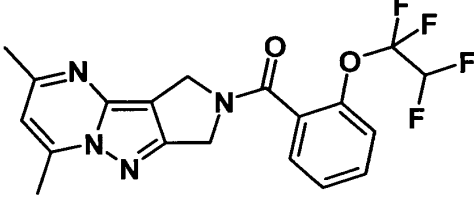
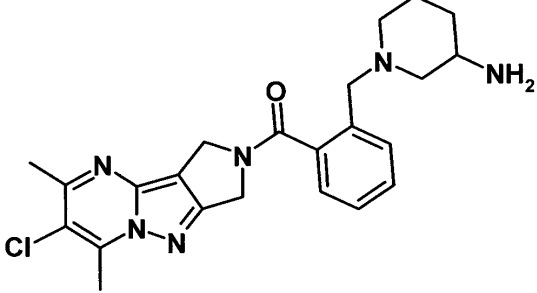
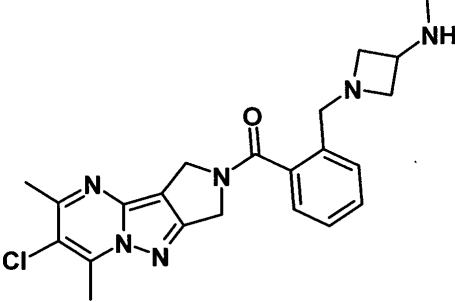
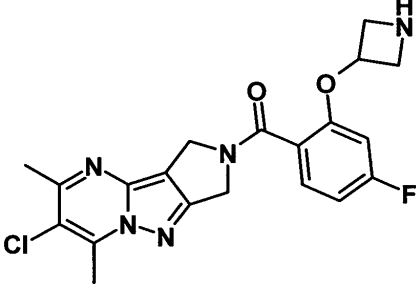
Ej.	Estructuras
98	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc3c2n(c3)C(=O)c4ccc(F)cc4OCCN(C)C</chem>
99	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc3c2n(c3)C(=O)c4ccc(Oc5ccncc5)cc4Cl</chem>
100	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc3c2n(c3)C(=O)c4ccc(Oc5ccncc5)cc4Cl</chem>
101	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc3c2n(c3)C(=O)c4ccc(OCC5CCNCC5)cc4Cl</chem>
102	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc3c2n(c3)C(=O)c4ccc(OCC(F)F)cc4Cl</chem>

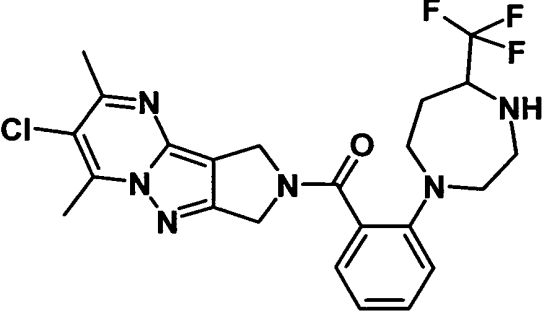
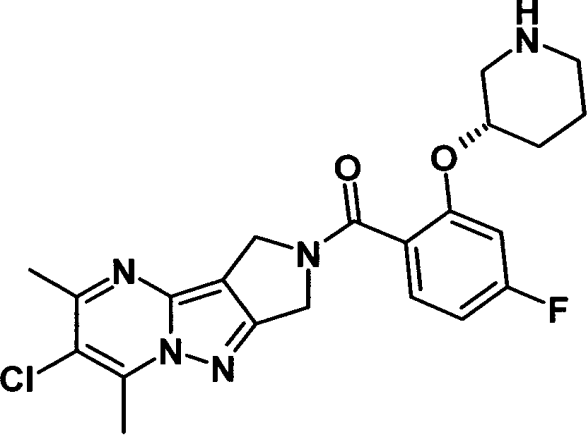
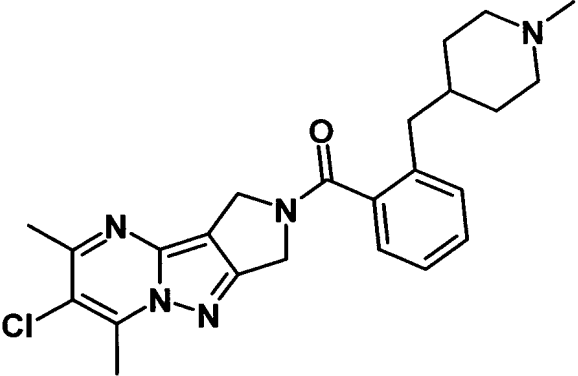
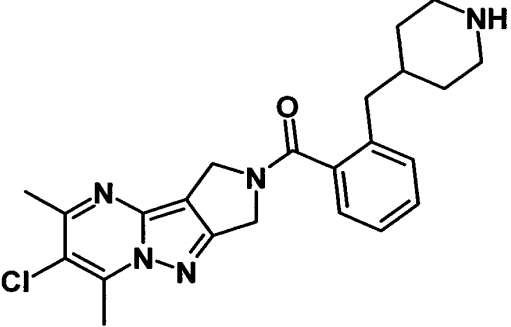
Ej.	Estructuras
103	
104	
105	
106	
107	

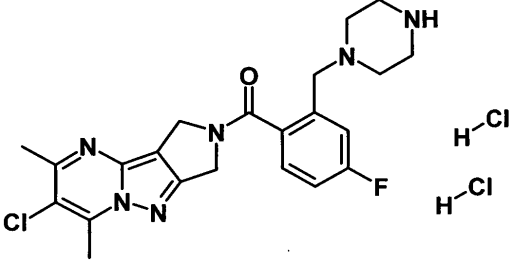
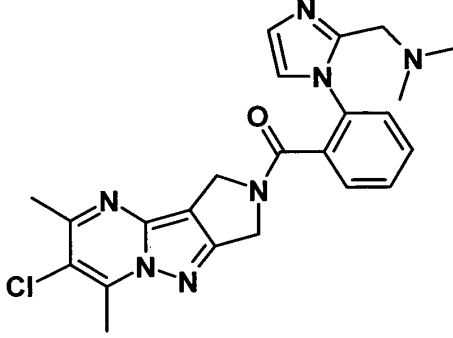
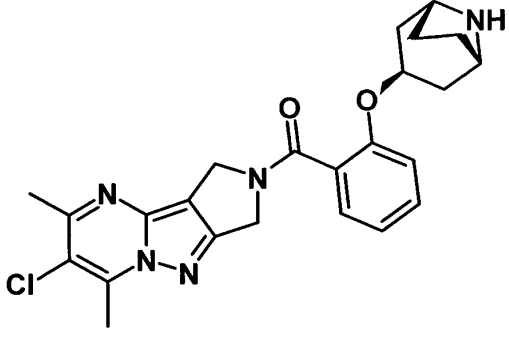
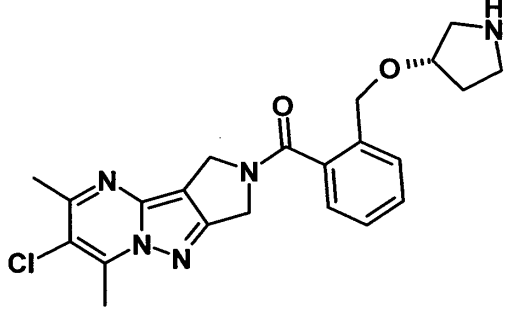
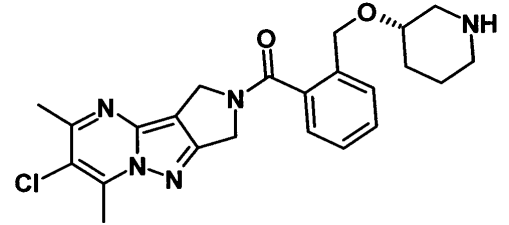
Ej.	Estructuras
108	
109	
110	
111	
112	

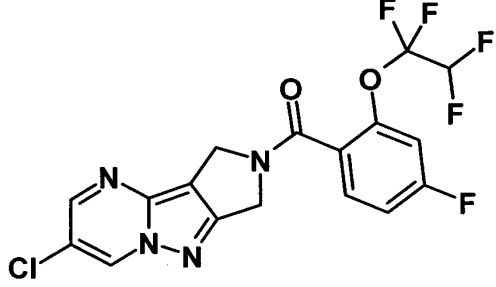
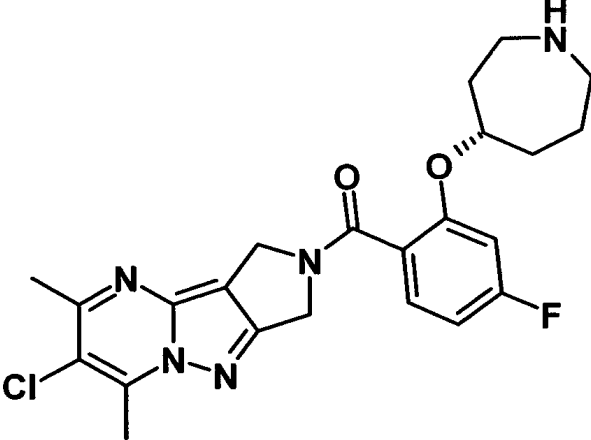
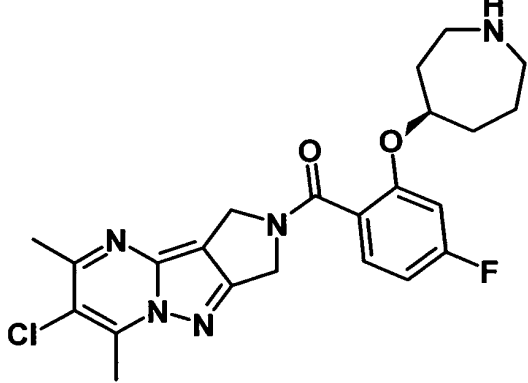
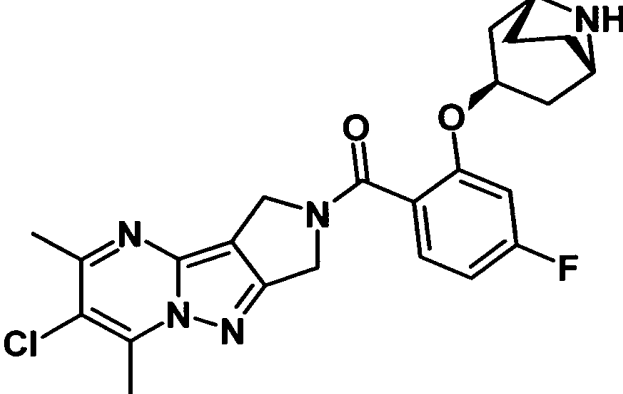
Ej.	Estructuras
113	
114	
115	
116	
117	

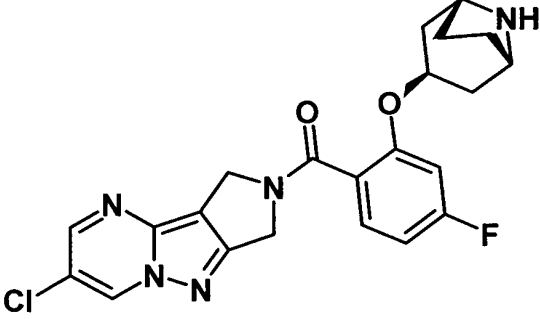
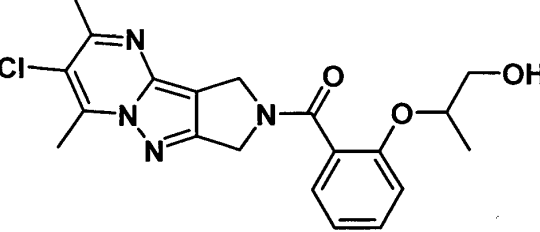
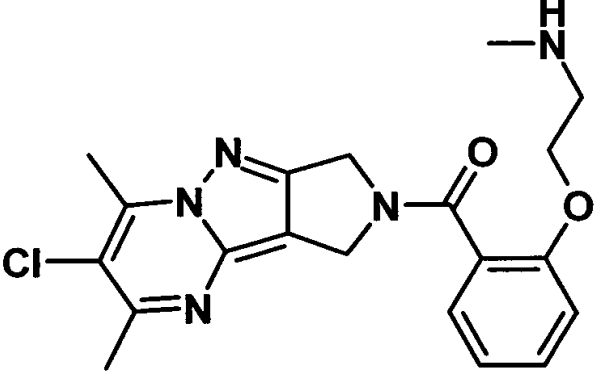
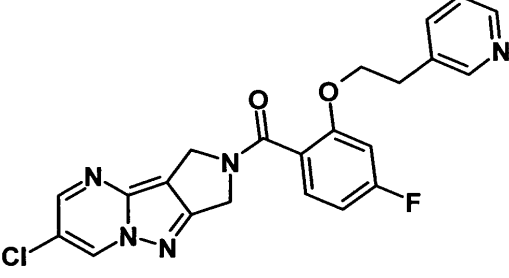
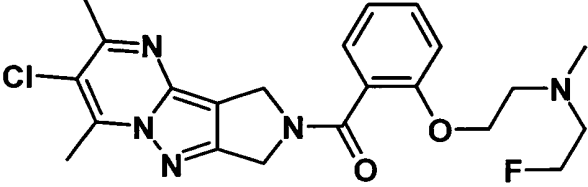
Ej.	Estructuras
118	
119	
120	
121	
122	

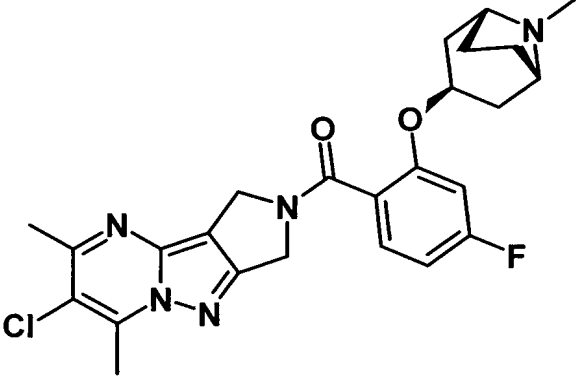
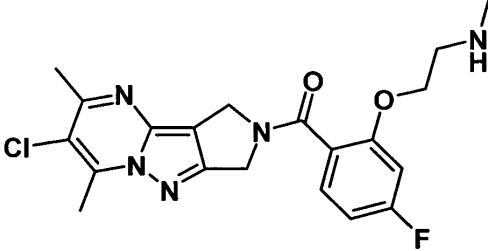
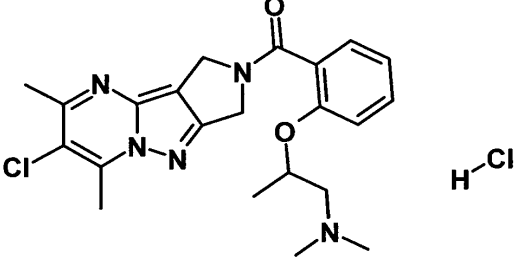
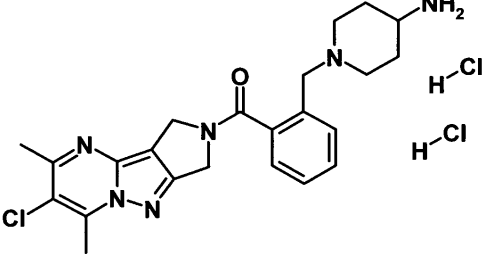
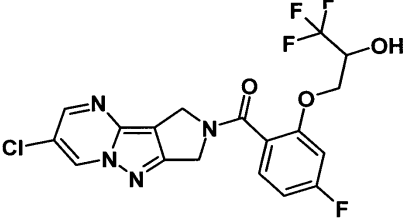
Ej.	Estructuras
123	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc3c2n(c3)C(=O)C4=CC=CC=C4C5=CCN(C)CC5</chem>
124	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc3c2n(c3)C(=O)C4=CC=CC=C4OC(F)(F)C(F)F</chem>
125	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc3c2n(c3)C(=O)C4=CC=CC=C4CN(C)CCN</chem>
126	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc3c2n(c3)C(=O)C4=CC=CC=C4CN5C=NC=N5</chem>
127	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc3c2n(c3)C(=O)C4=CC=CC=C4OC5C=NC=N5F</chem>

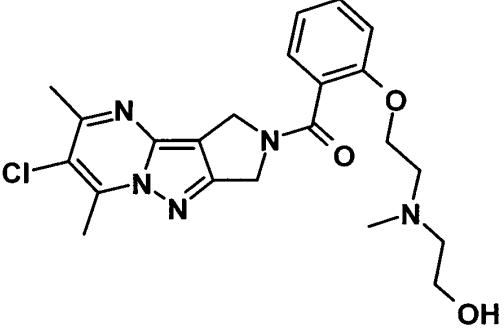
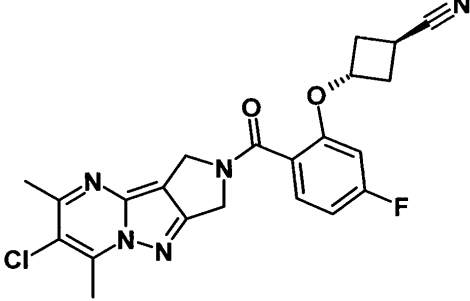
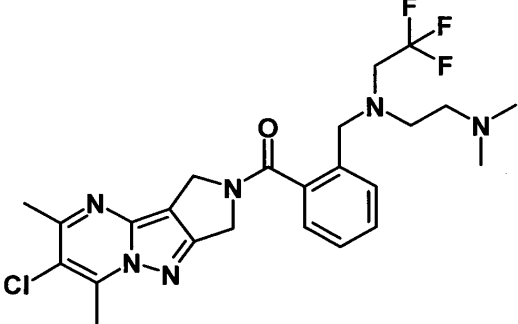
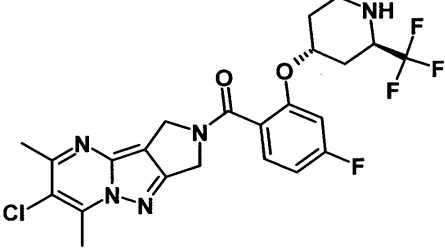
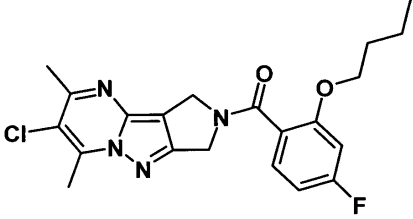
Ej.	Estructuras
128	
129	
130	
131	

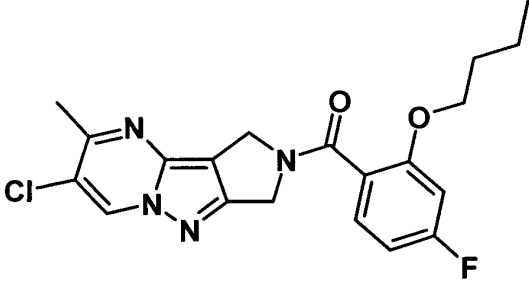
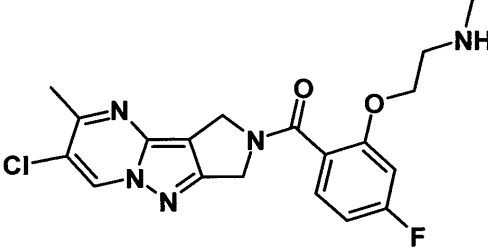
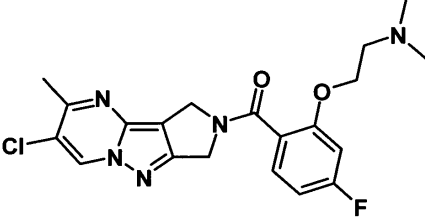
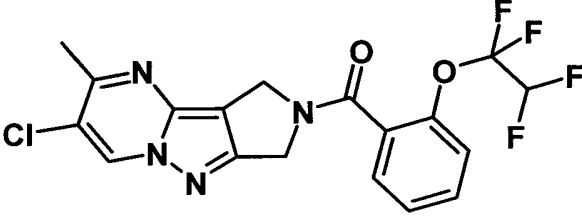
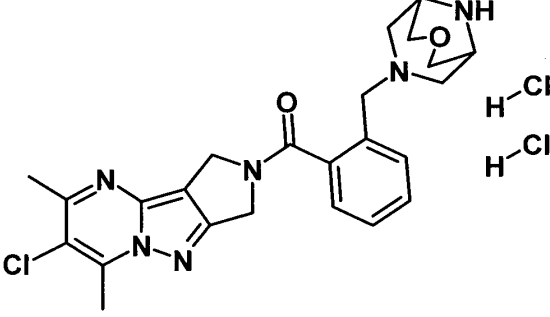
Ej.	Estructuras
132	
133	
134	
135	
136	

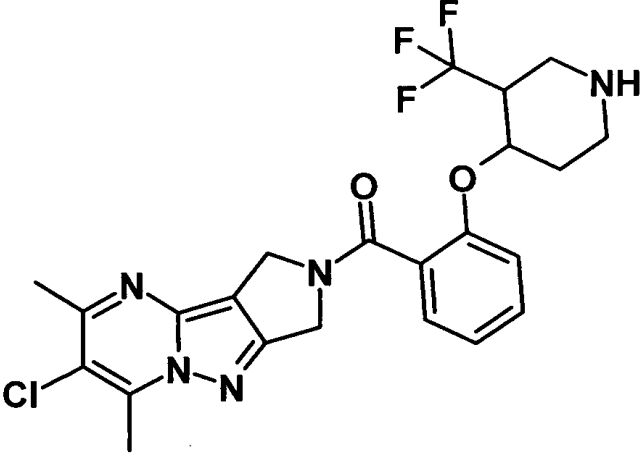
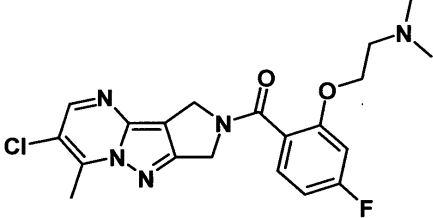
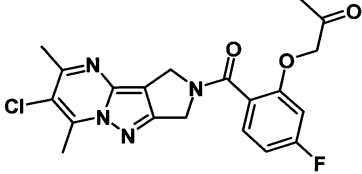
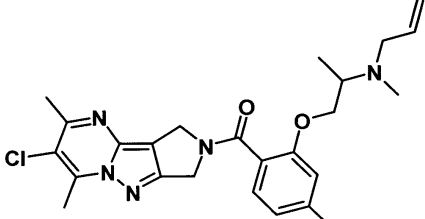
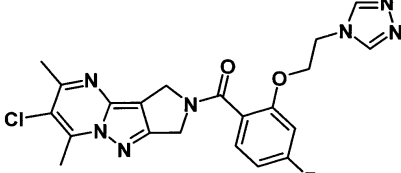
Ej.	Estructuras
138	 <chem>Clc1cn2c(nc12)CN(C2=CC=C(C=C2)C(F)C(F)F)C(=O)N3CCN3C</chem>
139	 <chem>Cc1c(Cl)c2nc(C)c3nnc23CN(C4=CC=C(C=C4)OC5CCNCC5)C(=O)N6CCNCC6</chem>
140	 <chem>Cc1c(Cl)c2nc(C)c3nnc23CN(C4=CC=C(C=C4)OC5CCNCC5)C(=O)N6CCNCC6</chem>
141	 <chem>Cc1c(Cl)c2nc(C)c3nnc23CN(C4=CC=C(C=C4)OC56C7CCNCC567)C(=O)N8CCNCC8</chem>

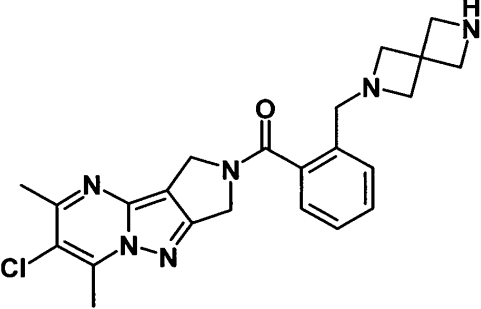
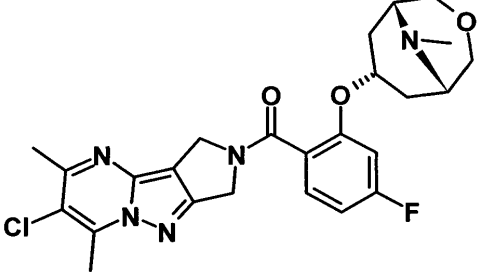
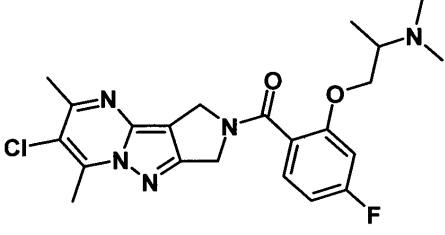
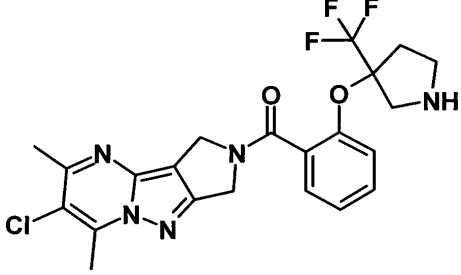
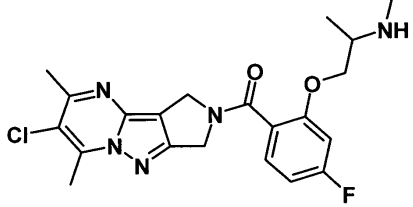
Ej.	Estructuras
142	 <chem>Clc1cn2c3c1nnc3CC2C(=O)c4ccc(F)c(Oc5c6c7c8c5c6c7c8N)c4</chem>
143	 <chem>CC(C)C(O)Oc1ccccc1C(=O)N2CC3=C4N=C(C)N(C)C4=CN3C2Cl</chem>
144	 <chem>CCNCCOc1ccccc1C(=O)N2CC3=C4N=C(C)N(C)C4=CN3C2Cl</chem>
145	 <chem>Clc1cn2c3c1nnc3CC2C(=O)c4ccc(F)c(OCCc5ccncc5)c4</chem>
146	 <chem>Clc1cn2c3c1nnc3CC2C(=O)c4ccccc4Oc5cc6c7c8c5c6c7c8N(C)CN(C)F</chem>

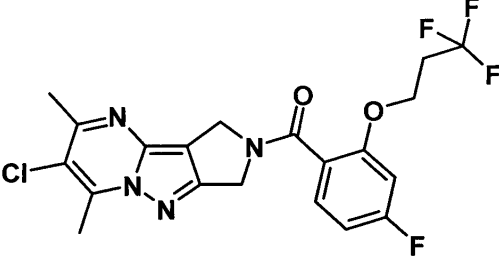
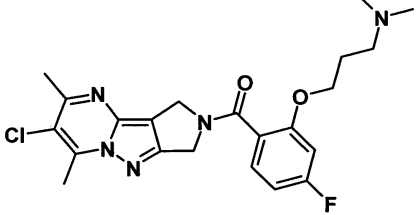
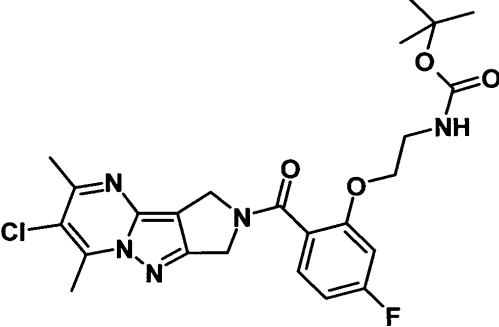
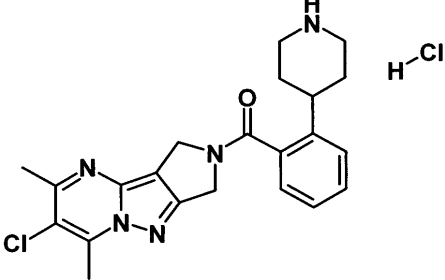
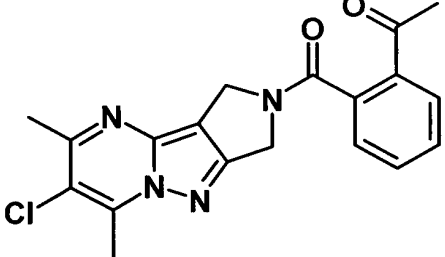
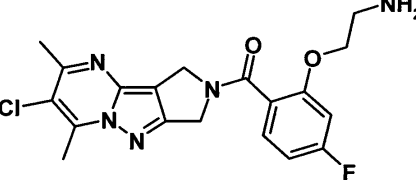
Ej.	Estructuras
147	
148	
149	
150	
151	

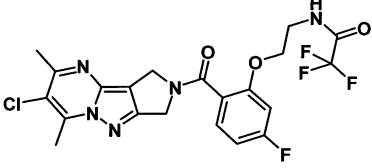
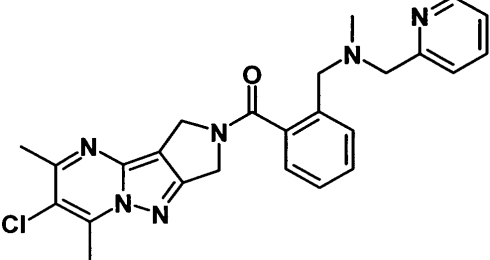
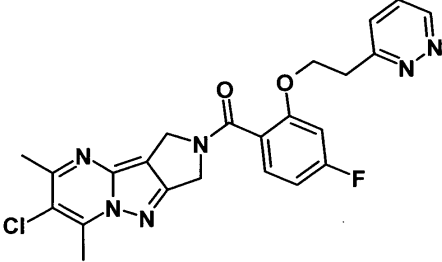
Ej.	Estructuras
152	
153	
154	
155	
156	

Ej.	Estructuras
157	
158	
159	
160	
161	

Ej.	Estructuras
162	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C(=O)Oc3ccc(Oc4cnc(C(F)(F)F)c4)cc3Cl</chem>
163	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C(=O)OCCN(C)C</chem>
164	 <chem>CC(=O)OCCOc1ccc(Oc2cnc(C(F)F)c2)cc1C(=O)Nc3cnc(C)c(Cl)c3C</chem>
165	 <chem>CC(C)CN(C)CCOc1ccc(Oc2cnc(C(F)F)c2)cc1C(=O)Nc3cnc(C)c(Cl)c3C</chem>
166	 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc2C(=O)OCCN1C=NN=C1</chem>

Ej.	Estructuras
167	
168	
169	
170	
171	

Ej.	Estructuras
172	
173	
174	
175	
176	
177	

Ej.	Estructuras
178	
179	
180	

5. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

5 6. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo adicional.

7. Conjunto (kit) que consiste en envases independientes de

10 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

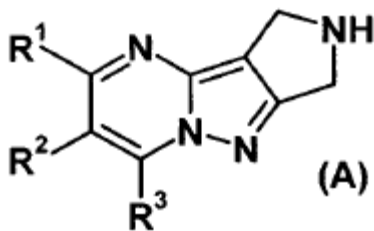
15 8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para su uso como medicamento.

9. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del sistema nervioso central.

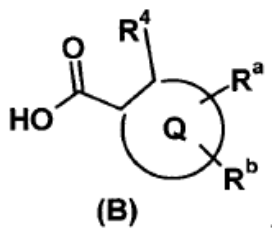
20 10. Compuestos para su uso según la reivindicación 9, en los que el trastorno del sistema nervioso central es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastornos de la movilidad y trastornos de la memoria, dolor crónico y neuropático, trastornos del sueño, epilepsia.

11. Procedimiento para fabricar los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 4 que comprende la

etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A)



en la que R¹, R², R³ son según la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (B)



5 en la que R⁴, R^a y R^b son según la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el agente de acoplamiento se selecciona de EDC, HATU, DCC, DIC.