

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 322**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2015 PCT/US2015/015933**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15126765**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2015 E 15707839 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3107913**

54 Título: **Inhibidores de la replicación del virus de inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

19.02.2014 US 201461941619 P

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

24.10.2018

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**EASTMAN, KYLE J.;
PARCELLA, KYLE E.;
PEESE, KEVIN;
KADOW, JOHN F. y
NAIDU, NARASIMHULU B.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 687 322 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

Inhibidores de la replicación del virus de inmunodeficiencia humana

Antecedentes de la invención

5 La divulgación se refiere generalmente a compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La divulgación proporciona nuevos inhibidores de VIH, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de una infección por VIH.

10 El virus de inmunodeficiencia humana (HIV) se ha identificado como el factor etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), una enfermedad letal caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario y la incapacidad para combatir infecciones oportunistas potencialmente mortales. Estadísticas recientes indican que se estima que 35,3 millones de personas en el mundo están infectadas con el virus (UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, 2013). Además del gran número de individuos ya infectados, el virus continúa extendiéndose. Las estimaciones de 2013 apuntan a cerca de 3,4 millones de nuevas infecciones solo ese año. En el mismo año hubo aproximadamente 1,6 millones de muertes asociadas con el HIV y el sida.

15 Actualmente, hay un número de fármacos antivirales disponibles para combatir la infección. Estos fármacos se pueden dividir en clases basándose en la proteína viral a la que se dirigen o su modo de acción. En particular, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, atazanavir, darunavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir y tipranavir son inhibidores competitivos de la aspartil proteasa expresada por VIH. Zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, emtricitabina, tenofovir y abacavir son inhibidores de transcriptasa inversa nucleos(t)ídicos que se comportan como miméticos del sustrato que detienen la síntesis de ADNc viral. Los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina inhiben la síntesis de ADNc viral a través de un mecanismo no competitivo. Enfuvirtida y maraviroc inhiben la entrada del virus en la célula hospedadora. Un inhibidor de integrasa de VIH, raltegravir (MK-0518, Isentress®), también ha sido aprobado para el uso en el tratamiento de pacientes tratados previamente, y está claro que esta clase de inhibidores es muy eficaz como parte de un régimen combinado que contiene inhibidores de VIH de diferentes clases.

20 Usados solos, estos fármacos son eficaces para reducir la replicación viral: Sin embargo, el efecto solo es temporal ya que el virus desarrolla fácilmente resistencia a agentes conocidos usados como monoterapia. Por otra parte, una terapia combinada ha resultado ser muy eficaz tanto para reducir el virus como para suprimir la aparición de resistencia en un número de pacientes. En los EE. UU., donde la terapia combinada está ampliamente disponible, el número de muertes asociadas con el VIH ha disminuido drásticamente (Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. *Engl. J. Med.* 1998, 338, 853-860).

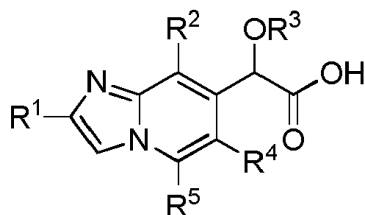
25 Desgraciadamente, no todos los pacientes son sensibles y un gran número fracasa en esta terapia. De hecho, estudios iniciales sugieren que aproximadamente 30-50% de los pacientes fracasan finalmente en al menos un fármaco en la combinación supresora. A su vez, la resistencia viral está provocada por la velocidad de replicación del HIV-1 durante el curso de una infección combinada con la velocidad de mutación viral relativamente alta asociada con la polimerasa viral y la falta de continuidad de los individuos infectados con VIH para tomar sus medicamentos prescritos. Claramente, existe una necesidad de nuevos agentes antivirales, preferiblemente con actividad contra virus ya resistentes a fármacos actualmente aprobados. Otros factores importantes incluyen una seguridad mejorada y un régimen de dosificación más cómodo que muchos de los fármacos actualmente aprobados.

30 Se han divulgado compuestos que inhiben la replicación de VIH. Véanse los documentos WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289, WO2009062308, WO2010130034, WO2010130842, WO2011015641, WO2011076765, WO2012003497, WO2012003498, WO2012033735, WO2012065963, WO2012066442, WO2014021867, WO20140028384, WO2014164428, WO2014164409, WO2013/157622 y WO2014159959.

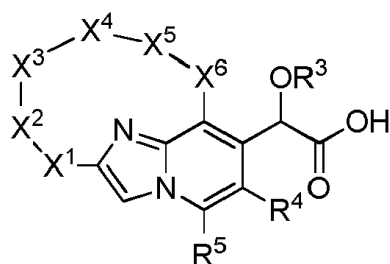
35 La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son nuevos y son útiles en el tratamiento del VIH. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de su mecanismo de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad hacia la diana, solubilidad, perfiles de seguridad, o biodisponibilidad.

Descripción de la invención

40 La invención abarca compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas y dichos compuestos para el uso en la inhibición de integrasa de VIH y el tratamiento de los infectados con HIV y sida. Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I



I



II

donde:

5 R¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, Ar¹, (Ar¹)alquilo y (Ar¹)O;

R² es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperacinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo y fenilo;

10 o R² es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxacinilo o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo y fenilo;

R³ es alquilo o haloalquilo;

R⁴ es alquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

15 R⁶ es Ar¹ o (Ar¹)alquilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo; y

Ar¹ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquenilo;

20 X¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo o fenilo;

X² es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

X³ es O o está ausente;

X⁴ es alquilenilo o alquenilenilo;

X⁵ es O o está ausente; y

25 X⁶ es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperacinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula I donde R¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, Ar¹, (Ar¹)alquilo y (Ar¹)O; R² es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo o R² es cromanilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo y fenilo; R³ es alquilo; R⁴ es alquilo; R⁵ es hidrógeno; y Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula II donde X¹ es fenilo; X² es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; X³ es O o está ausente; X⁴ es alquilenilo o alquenilenilo; X⁵ es O o está ausente; y X⁶ es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula I donde R¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes

seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, Ar¹, (Ar¹)alquilo y (Ar¹)O.

Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula I donde R² es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo.

5 Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula I donde R² es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxacinilo, o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi y fenilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula I donde R² es cromanilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi y fenilo.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula I donde R³ es alquilo, R⁴ es alquilo y R⁵ es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula I donde Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alqueniloxi.

Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula II donde X¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo o fenilo.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula II donde X¹ es fenilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula II donde X² es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula II donde X³ es O o está ausente, X⁴ es alquilenilo o alquenileno y X⁵ es O o está ausente.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula II donde X³ está ausente, X⁴ es alquilenilo o alquenileno y X⁵ está ausente.

Otro aspecto de la invención es un compuesto según la Fórmula II donde X⁶ es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo.

25 Para un compuesto de Fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente variable, incluyendo R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Ar¹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵ y X⁶, se puede usar independientemente del alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de diferentes aspectos.

A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquilenilo" significa un grupo alquilo divalente lineal o ramificado compuesto por de 1 a 6 carbonos. "Alquenileno" significa un grupo alqueno divalente lineal o ramificado compuesto por de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico compuesto por de 3 a 7 carbonos. "Hidroxialquilo," "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos por de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. "Halo" incluye todos los isómeros halogenados desde monohalo sustituido hasta perhalo sustituido en sustituyentes definidos con halo, por ejemplo, "haloalquilo" y "haloalcoxi", "halofenilo", "halofenoxi". "Ariilo" incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los sustituyentes que se ilustran mediante un dibujo químico que están unidos en posiciones variables en un sistema anular múltiple (por ejemplo un sistema anular bicíclico) están destinados a estar unidos al anillo en el que se dibuja que están anexos. Los términos parentético y multiparentético están destinados a clarificar las relaciones de unión para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido además con el sustituyente R.

30

35

40

La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos. Sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los iones conjugados no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden elaborar según técnicas orgánicas comunes empleando reactivos disponibles comercialmente. Algunas formas salinas aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroyoduro, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas salinas catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzetina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperacina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

45

50 Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisómeras. La invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros. Métodos para elaborar y separar estereoisómeros son conocidos en la técnica. La invención incluye todas las formas tautómeras de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se presentan en los presentes compuestos. Isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la especialidad o mediante procedimientos análogos a los descritos en la presente memoria, usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Estos compuestos pueden tener una variedad de usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, estos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

10 Métodos biológicos

Inhibición de la replicación de VIH: Se construyó un clon proviral NL-RLuc recombinante en el que una sección del gen nef de NL4-3 se reemplazaba por el gen de luciferasa de *Renilla*. Este virus es totalmente infeccioso y puede sufrir múltiples ciclos de replicación en cultivo celular. Además, el indicador luminoso proporciona un método simple y fácil para cuantificar la extensión del crecimiento del virus y por consiguiente la actividad antiviral de los compuestos de prueba. El plásmido pNLRLuc contiene el ADN de NL-RLuc proviral clonado en pUC18 en el sitio *PvuII*. El virus NL-RLuc se preparó mediante la transfección de células 293T con el plásmido pNLRLuc. Las transfecciones se realizaron usando el estuche LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA) según el fabricante, y el virus generado se tituló en células MT-2. Para los análisis de sensibilidad, el virus titulado se usó para infectar células MT-2 en presencia de compuesto y, después de 5 días de incubación, las células se procesaron y se cuantificaron con respecto al crecimiento del virus mediante la cantidad de luciferasa expresada. El medio de ensayo era RPMI 1640 complementado con 10% de suero bovino fetal (FBS) termoinactivado, 100 unidades/ml de penicilina G/100 unidades/ml de estreptomycin, tampón de HEPES 10 mM pH 7,55 y 2 mM de L-glutamina. Los resultados de al menos 2 experimentos se usaron para calcular los valores de EC_{50} . La luciferasa se cuantificó usando el estuche Dual Luciferase de Promega (Madison, WI). La sensibilidad de los virus a los compuestos se determinó mediante incubación en presencia de diluciones en serie del compuesto. La concentración eficaz de 50% (EC_{50}) se calculó al usar la forma exponencial de la ecuación del efecto mediano en la que $(\text{Fa}) = 1/[1 + (\text{ED}_{50}/\text{conc. fármaco})^m]$ (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In *Techniques in HIV Research*. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press.1990). Los resultados se muestran en la Tabla 1. Actividad igual a A se refiere a un compuesto que tiene una $\text{EC}_{50} \leq 100 \text{ nM}$, mientras que B y C indican compuestos que tienen una EC_{50} entre 100 nM y 1 μM (B) o $>1\mu\text{M}$ (C).

30 Tabla 1.

Ejemplo	$\text{EC}_{50} \mu\text{M}$
1	0,016
2	0,187
3	0,011
4	0,265
5	0,034
6	0,56
7	0,019
8	0,01
9	0,036
10	0,148

Composición farmacéutica y métodos de uso

Los compuestos de esta invención inhiben la replicación de VIH. Según esto, un aspecto de la divulgación es un

método para tratar una infección por VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 Otra divulgación de la invención es el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del sida o una infección por VIH. Otro aspecto de la divulgación es un método para tratar una infección por VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del sida o una infección por VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa de VIH nucleosídicos, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH no nucleosídicos, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inhibidores de la ligazón de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o la maduración de VIH e inhibidores de integrasa de VIH.

Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH nucleosídico.

- 15 Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH nucleosídico se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH no nucleosídico.

- 20 Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH no nucleosídico se seleccionada del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

- 25 Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el inhibidor de proteasa de VIH se seleccionada del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra divulgación de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de la fusión de VIH.

Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el inhibidor de la fusión de VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el agente es un inhibidor de la ligazón de VIH.

Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el agente es un inhibidor de CCR5.

Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el inhibidor de CCR5 se seleccionada del grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el agente es un inhibidor de CXCR4.

- 35 Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el agente es un inhibidor de la gemación o la maduración de VIH.

- 40 Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el inhibidor de la gemación o la maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la divulgación es un método en el que el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

- 45 "Combinación", "coadministración", "simultánea" y términos similares que se refieren a la administración de un compuesto de Fórmula I con al menos un agente anti-VIH significan que los componentes son parte de una terapia antirretroviral combinada o una terapia antirretroviral muy activa (HAART) según se entiende por los profesionales en el campo del sida y la infección por VIH.

"Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio significativo al paciente según se entiende por los profesionales en el campo del sida y la infección por VIH. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga viral, la restauración y la conservación de la función inmunológica, una mejora de la calidad de vida y una reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH.

"Paciente" significa una persona infectada con el virus VIH y adecuada para una terapia según se entiende por los profesionales en el campo del sida y la infección por VIH.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VIH", "ARC", "sida" y términos relacionados se usan según se entiende por los profesionales en el campo del sida y la infección por VIH.

5 Los compuestos de esta invención se aportan generalmente como composiciones farmacéuticas comprendidas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que es necesaria para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Portadores farmacéuticamente aceptables son los portadores conocidos convencionalmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se elaboran usando técnicas de formulación comunes y generalmente se usan para las composiciones excipientes (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) convencionales. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

15 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1.000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1.000 mg. Generalmente, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo de unidades similar a agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, esto es 0,25-1.000 mg/unidad.

20 Las composiciones líquidas están habitualmente en intervalos unitarios de dosificación. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo unitario similar a agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, esto es 1-100 mg/ml.

25 La divulgación abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren los métodos orales y parenterales. Generalmente, el régimen de dosificación será similar a otros agentes antirretrovirales usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será 1-100 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente, se requiere más compuesto oralmente y menos parenteralmente. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por un médico usando un juicio médico razonable.

30 La divulgación también abarca métodos en los que el compuesto se aporta en una terapia combinada. Esto es, el compuesto se puede usar junto con, pero separadamente de, otros agentes útiles para tratar el sida y la infección por VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la ligazón de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión de células con VIH, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH nucleosídicos, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH no nucleosídicos, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de la gemación y la maduración, inmunomoduladores y antiinfecciosos. En estos métodos combinados, el compuesto de Fórmula I se aportará generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día junto con otros agentes. Los otros agentes generalmente se aportarán en las cantidades usadas terapéuticamente. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por un médico usando un juicio médico razonable.

Métodos sintéticos

40 Los compuestos de esta invención se pueden elaborar mediante diversos métodos conocidos en la técnica incluyendo los de los siguientes esquemas y en la sección de realizaciones específicas. La numeración de la estructura y la numeración variable mostradas en los esquemas sintéticos son distintas de, y no se deben confundir con, la estructura o la numeración variable en las reivindicaciones del resto de la memoria descriptiva. Se entiende que las variables de los esquemas solamente ilustran cómo elaborar algunos de los compuestos de esta invención. La divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos precedentes y los ejemplos se deben considerar en todos los aspectos ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos precedentes, y por lo tanto todos los cambios que entren dentro del alcance de las reivindicaciones pretenden estar abarcados.

50 Las abreviaturas usadas en los esquemas y ejemplos siguen generalmente las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen como sigue: "KHMDs" para bis(trimetilsilil)amida potásica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "HATU" para hexafluorofosfato de O-(t-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "MeOH" para metanol; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético, "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "rt" para temperatura ambiente o tiempo de retención (lo dictará el contexto); "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "CH₃CN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y "DIEA" para diisopropiletilamina.

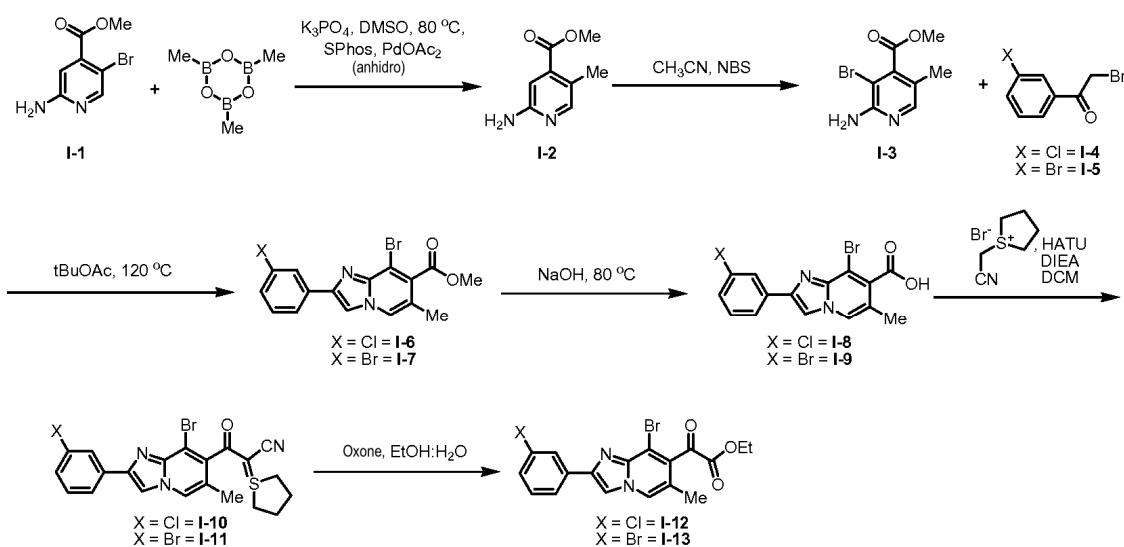
55 Abreviaturas que se usan en la presente memoria se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "atm." para atmósfera, "psi" para libras por pulgada

cuadrada, "conc." para concentrado, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiómero, "MS" o "Espec. Mas." para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía de líquidos-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía de líquidos a alta presión, "RP HPLC" para HPLC en fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "NMR" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuadruplete, "m" para multiplete, "br" para ancho, "Hz" para hertzio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para el experto en la técnica.

Algunos compuestos de esta invención se pueden preparar mediante los métodos esbozados en el Esquema I.

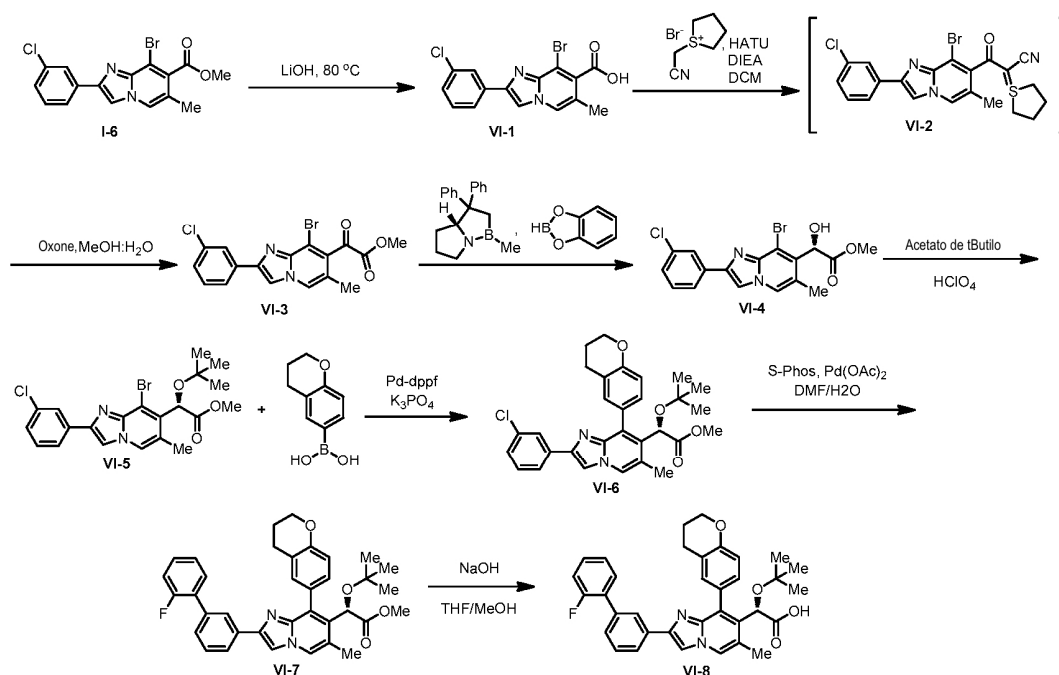
10

Esquema I.

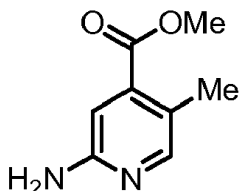


Algunos compuestos de esta invención se pueden preparar mediante los métodos esbozados en el Esquema II.

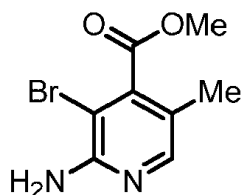
Esquema IV



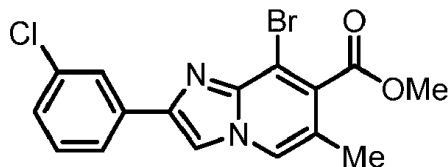
Los compuestos descritos en la presente memoria se purificaron mediante los métodos conocidos por los expertos en la técnica mediante cromatografía en columna en fase normal en una columna de gel de sílice usando sistemas disolventes apropiados. Las purificaciones por HPLC preparativa mencionadas en esta sección experimental se llevaron a cabo mediante elución en gradiente en columnas prep. C18 (5 μ m) usando bien la fase móvil A: H₂O/acetronitrilo 9:1 con NH₄OAc 10 mM y la fase móvil B : A: acetronitrilo/H₂O 9:1 con: NH₄OAc 10 mM o bien la fase móvil A: H₂O/MeOH 95:5 con NH₄OAc 20 mM y la fase móvil B: MeOH/H₂O 95:5 con NH₄OAc 20 mM.



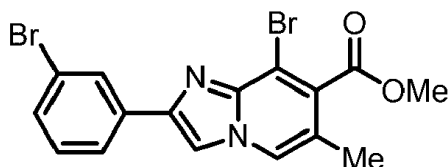
- 5
- 10 Se combinaron 2-amino-5-metilisonicotinato de metilo: 2-Amino-5-bromoisonicotinato de metilo (12,3 g, 53,2 mmol), dicitclohexil(2',6'-dimetooxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (4,37 g, 10,7 mmol), fosfato tripotásico (triturado) (22,6 g, 106 mmol), diacetoxipaladio (1,20 g, 5,32 mmol), se desgasificaron y se rellenaron con N₂ y a continuación se disolvieron en DMSO (266 ml) y trimetilboroxina (25,0 g, 199 mmol) a rt. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se absorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, columna de 300 g, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar un producto en bruto como un aceite naranja (13 g). El aceite se trituró con Et₂O para aislar 3 g de sólido blanco limpio. Las aguas madres (9 g) se repurificaron sobre gel de sílice (Biotage, columna de 220 g, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar 5 g de material para un total de 8 g del producto esperado; 2-amino-5-metilisonicotinato de metilo (8,0 g, 48 mmol, 90% de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,23 (d, J=0,5 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 0,689 min; m/z (MH⁺): 167. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 1,5 min., un tiempo de permanencia de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetronitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetronitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.
- 15
- 20
- 25



2-Amino-3-bromo-5-metilisonicotinato de metilo: Se añadió 1-bromopirrolidino-2,5-diona (2,24 g, 12,6 mmol) a una solución agitada de 2-amino-5-metilisonicotinato de metilo (1,90 g, 11,4 mmol) en acetonitrilo (114 ml) a rt. La reacción se dejó agitar a rt durante 30 min. A continuación, la reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado 2-amino-3-bromo-5-metilisonicotinato de metilo (1,90 g, 7,75 mmol, 67% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (500MHz, METHANOL- d_4) δ 7,83 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,12 (d, $J=0,8$ Hz, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 0,749 min; m/z (MH $^+$): 245, 247. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μm Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H $_2$ O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H $_2$ O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

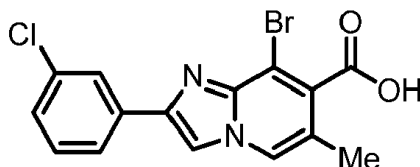


8-Bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo: Se disolvió 2-amino-3-bromo-5-metilisonicotinato de metilo (3,93 g, 16,0 mmol) en tBuOAc (100 ml). Se añadió 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona (4,49 g, 19,2 mmol) a esta mezcla. La mezcla se calentó hasta 120°C en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una columna de Vigreux. La reacción se dejó agitar durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta rt. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO $_3$ ac. sat. y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na $_2$ SO $_4$, se filtró, se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (columna de 330 g Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo (4,25 g, 11,2 mmol, 70% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,52 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 8,05 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,97 (dt, $J=7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,42 (ddd, $J=8,0, 2,1, 1,1$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,24 (d, $J=0,9$ Hz, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,26 min; m/z (MH $^+$): 381. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μm Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H $_2$ O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H $_2$ O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

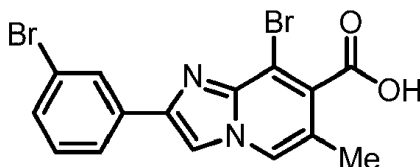


8-Bromo-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo: Se disolvió 2-amino-3-bromo-5-metilisonicotinato de metilo (11,8 g, 48,1 mmol) en tBuOAc (150 ml). Se añadió 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona (16,1 g, 57,8 mmol) a esta mezcla. La mezcla se calentó hasta 120°C en un recipiente sellado. Después de 11 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarb. ac. sat. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na $_2$ SO $_4$, se filtraron y se concentraron para dar un sólido amarillo. Este sólido se adsorbió sobre Celite y a continuación se purificó sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de 0 - 65% de EtOAc en hexanos a lo largo de 15 VC para dar 8-bromo-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo (15 g, 35 mmol, 74% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8,14 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,47 (ddd, $J=8,0, 2,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,27 min; m/z (MH $^+$): 425. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos

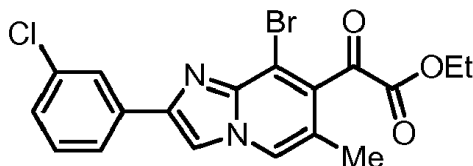
Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



Ácido 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico: Se añadió hidróxido sódico (55,3 ml, 55,3 mmol, 1M ac) a una solución agitada de 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo (4,20 g, 11,1 mmol) en MeOH (55,3 ml), THF (55,3 ml) a rt. La mezcla de reacción se equipó con una columna de Vigreux, se calentó hasta 80°C y se dejó agitar a esta temp. durante 6 h, el baño de calentamiento se retiró y la mezcla se dejó agitar durante la noche a rt. La mezcla de reacción se calentó una vez más hasta 80°C y se agitó a esta temp. durante 1 h. Finalmente, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt y a continuación se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M. Un ppt blanco se había formado en la capa ac. La capa ac. se filtró y el ppt se aisló. La fase orgánica se concentró para dar un sólido blanco que se combinó con el ppt procedente de la capa ac. El producto combinado se azeotropizó con tolueno 2x para dar el producto esperado ácido 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico (4,0 g, 11 mmol, 99% de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 14,04 (br. s., 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,04 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,96 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 2,28 (d, J=0,9 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 0,889 min; m/z (MH⁺): 367. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

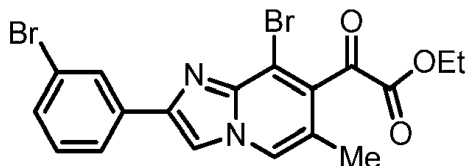


Ácido 8-bromo-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico: Se recogió 8-bromo-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo (3,8 g, 8,9 mmol) en una mezcla 1:1:1 de THF (40 ml):metanol (40 ml):NaOH 1 M (40 ml, 40,0 mmol) y se calentó hasta 80 °C. La solución se dejó agitar a esta temp. durante 10 h. En este punto, la solución se enfrió hasta rt y se diluyó con 60 ml de HCl 1 M, dando como resultado inmediatamente un ppt blanco pesado. La mezcla se concentró hasta una mezcla ac. y los sólidos se filtraron enjuagando con 500 ml de agua. A continuación, los sólidos se azeotropizaron con tolueno (3 x 30 ml) para dar ácido 8-bromo-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico (3,8 g, 9,3 mmol, >100% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,04 (br. s., 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,18 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,99 (dt, J=8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J=7,9, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J=7,9 Hz, 1H), 2,28 (d, J=1,1 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 0,915 min; m/z (MH⁺): 411. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



2-(8-Bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo: Etapa 1: Se añadió DIEA (5,88 ml, 33,6 mmol) a una solución agitada de ácido 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico (4,1 g, 11 mmol), HATU (5,12 g, 13,5 mmol), bromuro de 1-(cianometil)tetrahydro-1H-tiofen-1-io (4,67 g, 22,4 mmol) en DCM (112 ml) a rt y la mezcla de reacción se dejó agitar a rt durante 5 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos seguido por gradiente de MeOH/DCM, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar 3-[8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3-oxo-2-(1 λ^4 -tiolan-1-ilideno)propanonitrilo (3,7 g, 7,8 mmol, 70% de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 0,939 min; m/z (MH⁺): 476. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

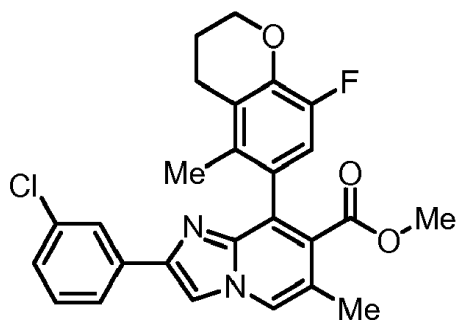
Etapa 2: Se recogió 3-[8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3-oxo-2-(1 λ^4 -tiolan-1-ilideno)propanonitrilo (3,10 g, 6,53 mmol) en EtOH (115 ml) y agua (11,5 ml) y se trató con Oxone (20,0 g, 32,6 mmol) a rt. La mezcla heterogénea se dejó agitar durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar 2-(8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo (1,18 g, 2,80 mmol, 43% de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,06 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,98 (dt, J=7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 4,38 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,21 (d, J=0,9 Hz, 3H), 1,30 (t, J=7,1 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,36 min; m/z (MH⁺): 423. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



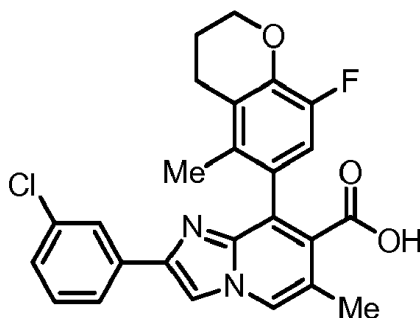
2-(8-Bromo-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo: Etapa 1: Se añadió DIEA (4,86 ml, 27,8 mmol) a una solución agitada de ácido 8-bromo-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico (3,8 g, 9,3 mmol) y HATU (4,23 g, 11,1 mmol) en DCM (93 ml) a rt. Después de 10 min. de agitación, el ppt blanco pesado de disolvía lentamente. Posteriormente, se añadió en una sola parte alícuota bromuro de 1-(cianometil)tetrahydro-1H-tiofen-1-io (1,9 g, 9,3 mmol). La LCMS después de 2 h indica aproximadamente 90% de conversión. La mezcla se diluyó con NH₄Cl ac. y DCM. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y se concentró para dar un sólido naranja. Este sólido se sometió a cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (Biotage) eluyendo en primer lugar con un gradiente de 0 - 100% de EtOAc en hexanos a lo largo de 12 VC para retirar todos los subproductos no polares. Posteriormente, la columna se eluyó con un gradiente de 0 - 10% de MeOH en DCM a lo largo de 12 VC para dar 3-[8-bromo-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3-oxo-2-(1 λ^4 -tiolan-1-ilideno)propanonitrilo (3,1 g, 5,9 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo. Tiempo de retención de LC-MS: 0,957 min; m/z (MH⁺): 520. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

Etapa 2: Se recogió 3-[8-bromo-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3-oxo-2-(1 λ^4 -tiolan-1-ilideno)propanonitrilo (2,8 g, 5,4 mmol) en EtOH (50 ml) y agua (5 ml) y se trató con Oxone (19,9 g, 32,4 mmol) a rt. La mezcla heterogénea se dejó agitar durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se concentró y se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar 2-(8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo (0,650 g, 1,58 mmol, 30% de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8,15 (t, J=1,7 Hz,

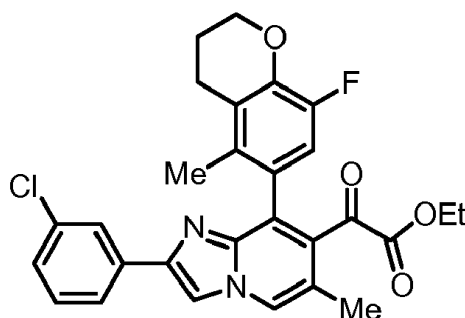
1H), 7,98 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (dq, J=7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,9 Hz, 1H), 4,45 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,29 (d, J=1,1 Hz, 3H), 1,42 (t, J=7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,38 min; m/z (MH⁺): 467. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



2-(3-Clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo: Se combinaron 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,527 mmol), ácido (8-fluoro-5-metilcroman-6-il)borónico (133 mg, 0,632 mmol), fosfato tripotásico (335 mg, 1,58 mmol), PdCl₂(dppf) (39 mg, 0,053 mmol) en DMF (10,5 ml) a rt. La mezcla se desgasificó, se rellenó con N₂ y se calentó hasta 60°C y se dejó agitar a esta temperatura durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar 2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo (162 mg, 0,348 mmol, 66% de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 1,14 min; m/z (MH⁺): 465. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

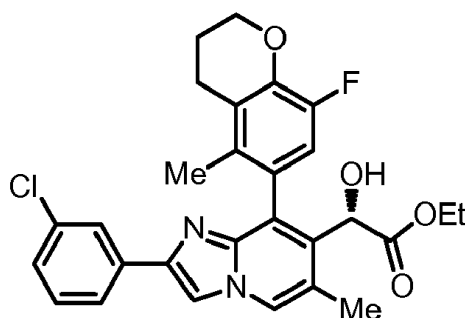


Ácido 2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico: Se añadió hidróxido sódico (2,65 ml, 2,65 mmol, 1 M ac.) a una solución agitada de 2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo (246 mg, 0,529 mmol) en MeOH (2,65 ml), THF (2,65 ml) a rt. La reacción se calentó hasta 65 °C y se dejó agitar durante 2 h y a continuación se calentó hasta 80°C y se dejó agitar a lo largo de 16 h durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 M y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto esperado ácido 2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico (135 mg, 0,299 mmol, 57% de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 0,979 min; m/z (MH⁺): 451. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



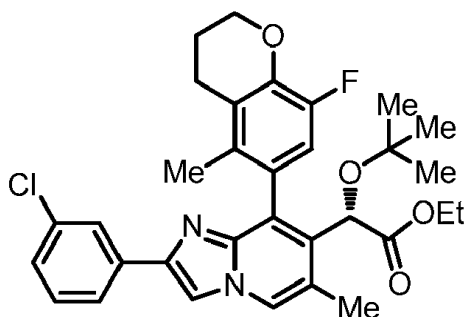
2-(2-(3-Clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-alpiridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo: Etapa 1: Se
añadió DIEA (157 μ l, 0,898 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-
5 metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico (135 mg, 0,299 mmol), HATU (137 mg, 0,359 mmol), bromuro de 1-
(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-io (125 mg, 0,599 mmol) y DMAP (3 mg, 0,03 mmol) en DCM (3 ml) a rt y la mezcla
de reacción se dejó agitar a rt. Después de 15 min. de agitación, se añadieron 36 mg de DMAP junto con 63 mg de
10 bromuro de 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-io. La reacción se dejó agitar durante 1 h. Después de este tiempo, se
añadieron 63 mg más de bromuro de 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-io junto con más DIEA (157 μ l, 0,898 mmol).
Después de otra 1 h de agitación, se añadieron 63 mg más de bromuro de 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-io y la
15 reacción se dejó agitar durante 1 h adicional. A continuación, la reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se
purificó sobre gel de sílice (Biotage, usando un gradiente de EtOAc/Hex seguido por un gradiente de MeOH/DCM para
dar 156 mg (0,279 mmol) del producto intermedio de iluro esperado. Tiempo de retención de LC-MS: 0,967 min; m/z
(MH⁺): 560. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una
15 columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de
onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98%
de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min.,
un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo /
20 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido
trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de
electropulverización.

Etapa 2: Se recogió 3-[2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilimidazo[1,2-
a]piridin-7-il]-3-oxo-2-[(1Z)-1 λ^4 -tiolan-1-ilideno]propanonitrilo (156 mg, 0,279 mmol) en EtOH (5 ml) y agua (0,5 ml) y
se trató con Oxone (856 mg, 1,39 mmol) a rt. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 7 h. El pH de la solución
es aproximadamente 1 en este punto. Se añadió DIEA (1 ml) a la mezcla de reacción para neutralizar el pH. La
25 reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos,
recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado 2-(2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-
metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo (43 mg, 0,085 mmol, 31% de rendimiento). ¹H NMR (500MHz,
DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,56 - 8,52 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,36
(m, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,01 - 2,98 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,28 (d,
30 J=0,9 Hz, 3H), 2,08 - 2,05 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,27 min; m/z (MH⁺) :
507. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna
de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del
35 detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de
disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un
tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90%
de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido
trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de
electropulverización.

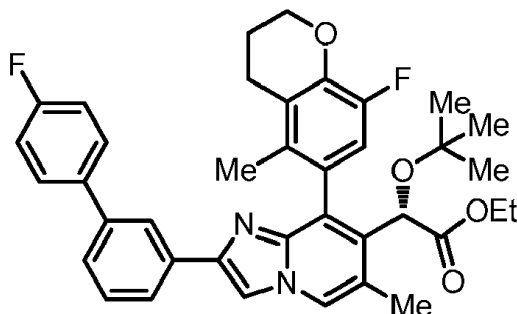


40 (2S)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de etilo: Se
añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (1M en tolueno) (25 μ l, 0,024 mmol) a una
solución de 2-(2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo (31

5 mg, 0,061 mmol) en tolueno (1,2 ml) a rt. La mezcla se enfrió hasta -35°C y se trató con catecolborano (50% en tolueno) (21 µl, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1,5 h. A continuación se añadió una cantidad adicional de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (1M en tolueno) (25 µl, 0,024 mmol) seguido por catecolborano (50% en tolueno) (21 µl, 0,086 mmol). La reacción se puso en el congelador (-30°C) a lo largo de 10 16 h durante la noche. La reacción se desactivó con Na₂CO₃ ac. 2 M y a continuación se diluyó con EtOAc y se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ ac. 2 M y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró adsorbiéndose sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado (2S)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de etilo (20 mg, 0,039 mmol, 64% de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 1,06 min; m/z (MH⁺): 509. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 µm Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

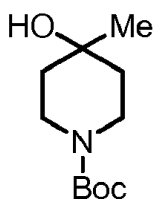


20 (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de etilo: En un vial de microondas, se condensó 2-metilprop-1-eno (g) en una solución agitada de ácido perclórico (10 µl, 0,12 mmol) y (2S)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de etilo (20 mg, 0,039 mmol) en CH₂Cl₂ (0,8 ml) a -35°C durante 5 min. La solución se selló y se dejó agitar a rt. La LCMS mostraba que quedaba la mayoría de la materia prima. Después de 1 h, se añadió una gota adicional de ácido perclórico y la reacción se dejó agitar durante la noche a rt. La LCMS mostraba que quedaba la mayoría de la materia prima. 25 La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en 2 ml de acetato de *t*butilo en un vial de microondas sellado. Se añadieron varias gotas de ácido perclórico. La LCMS después de 5 min. mostraba casi 50% de conversión. Después de 30 min., no se observaba un cambio adicional mediante LCMS. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró adsorbiéndose sobre Celite y finalmente se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de etilo (10 mg, 0,018 mmol, 45% de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 1,27 min; m/z (MH⁺) : 565. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS 30 equipado con una columna de 1,7 µm Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo 35 de electropulverización.

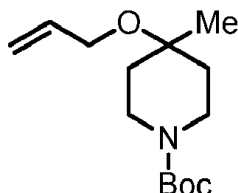


(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-(8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-

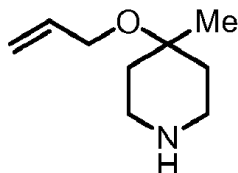
il)acetato de etilo: Se combinaron ácido (4-fluorofenil)borónico (12 mg, 0,088 mmol), (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de etilo (10 mg, 0,018 mmol), 6-(díciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-sulfonato sódico (5,0 mg, 11 μ mol), Pd(OAc)₂ (1 mg, 5 μ mol), carbonato de cesio (20 mg, 0,062 mmol), se desgasificaron y se recogieron en DMF (644 μ l) y agua (64,4 μ l) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se dejó agitar durante 1 h. A continuación, la reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de etilo (10 mg, 0,016 mmol, 90% de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 1,34 min; m/z (MH⁺): 625. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



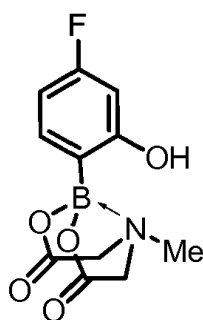
4-Hidroxi-4-metilpiperidino-1-carboxilato de terc-butilo: Se añadió bromuro de metilmagnesio (41,8 ml, 125 mmol) a una solución agitada de 4-oxopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (25,0 g, 125 mmol) en éter dietílico (250 ml) a -30°C. La suspensión blanca se dejó calentar hasta rt y agitar durante 2 h. La reacción se puso en un baño de agua a rt. A continuación, se añadió agua (100 ml) gota a gota, seguido por NH₄Cl saturado (100 ml) y la capa de éter se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con éter (200 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 4-hidroxi-4-metilpiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (25,0 g, 116 mmol, 93% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 3,74 - 3,67 (m, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 1,57 - 1,53 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (s, 3H).



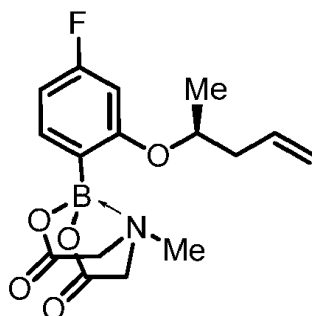
4-(Aliloxi)-4-metilpiperidino-1-carboxilato de terc-butilo: Se añadió NaH (2,27 g, 56,7 mmol) a una mezcla de 4-hidroxi-4-metilpiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (6,10 g, 28,3 mmol) en DMF (20 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a continuación a rt durante 30 min. A continuación, se añadió lentamente bromuro de alilo (12,3 ml, 142 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. A continuación, la reacción se enfrió hasta 0°C, se desactivó con NH₄Cl ac. sat., se extrajo con éter y la fase orgánica se secó a continuación sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite incoloro, que a continuación se purificó mediante Biotage, eluyendo con gradiente de EtOAc/hexano para aislar el producto esperado 4-(aliloxi)-4-metilpiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (6,2 g, 24 mmol, 86% de rendimiento) de acuerdo con la NMR. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5,99 - 5,87 (m, 1H), 5,31 (dd, J=17,1, 1,8 Hz, 1H), 5,14 (dd, J=10,4, 1,4 Hz, 1H), 3,89 (d, J=5,3 Hz, 2H), 3,72 (d, J=13,3 Hz, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 1,77 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (d, J=13,6 Hz, 2H), 1,20 (s, 3H).



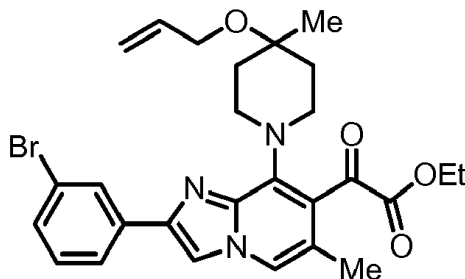
Hidrocloruro de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina: Una mezcla de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (3,10 g, 12,1 mmol) y HCl 4 N/dioxano (15 ml, 60 mmol) se agitó a rt durante 3 h. A continuación, se concentró a vacío para obtener 2,2 g (95%) de hidrocloruro de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina como un sólido pardo claro. ¹H NMR (500 MHz, METHANOL-d₄) δ 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,33 (dd, J=17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J=10,6, 1,7 Hz, 1H), 3,96 (dt, J=5,1, 1,6 Hz, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 4H), 2,06 (dd, J=15,3, 2,5 Hz, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (s, 3H).



5 2-(4-Fluoro-2-hidroxifenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona: Se recogieron ácido 2,2'-(metilazanodiil)diacético (0,566 g, 3,85 mmol) y ácido (4-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (0,50 g, 3,2 mmol) en tolueno (4,3 ml) y DMSO (2,2 ml) a rt. La mezcla de reacción se equipó con una trampa de Dean-Stark y la mezcla se agitó a 125°C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar hasta rt y se recogió en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos y barrido con acetona al final, las TLC se visualizaron con tinción con permanganato). Las fracciones que contenían el producto esperado se concentraron para dar 760 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (s, 1H), 7,38 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,60 (td, J=8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, J=11,2, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J=17,0 Hz, 2H), 4,02 (d, J=17,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H).

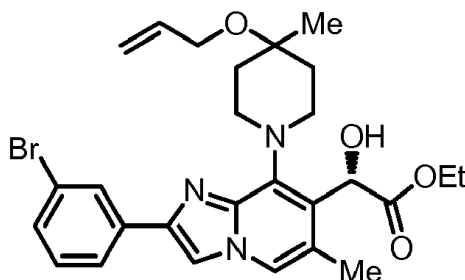


15 (S)-2-(4-Fluoro-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona: Se añadió gota a gota diaceno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0,54 ml, 3,4 mmol) a trifenilfosfina (0,90 g, 3,4 mmol) en THF (29 ml) a 0°C. La solución se dejó agitar durante 1 h. Se añadió (R)-pent-4-en-2-ol (0,351 ml, 3,42 mmol) a la mezcla y se dejó agitar durante 15 min. A continuación, se añadió (4r,8r)-8-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-2,6-dioxohexahidro-[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborol-4-ium-8-uro (0,76 g, 2,9 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta rt y agitar durante la noche. La reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/acetona, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado (S)-8-(4-fluoro-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)-4-metil-2,6-dioxohexahidro-[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborol-4-ium-8-uro (343 mg, 1,02 mmol, 36% de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 - 7,42 (m, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,75 - 6,69 (m, 1H), 5,88 - 5,77 (m, 1H), 5,16 - 5,03 (m, 2H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,44 - 2,38 (m, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,18 - 1,16 (m, 3H).

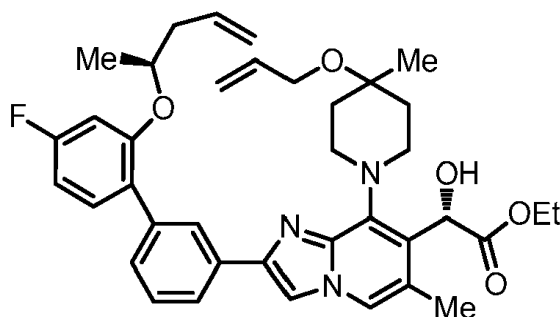


25 2-(8-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo: Se añadió 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina (167 mg, 1,07 mmol) a una solución agitada de DIEA (187 µl, 1,07 mmol) y 2-(8-bromo-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo (100 mg, 0,215 mmol) en acetonitrilo (4,3 ml) a rt. La reacción se dejó agitar durante 7 días. A continuación, la reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente en columna de 40 g de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado 2-(8-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo (53 mg, 0,098 mmol, 46 % de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,30 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,22 - 8,18 (m, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,06 - 5,97 (m, 1H), 5,51 - 5,45 (m, 1H), 5,23 - 5,18 (m, 1H), 4,28 (d, J=7,1 Hz, 2H), 3,95 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 2H), 2,90 - 2,81

(m, 2H), 2,21 (d, J=0,9 Hz, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,64 min; m/z (MH⁺): 542. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

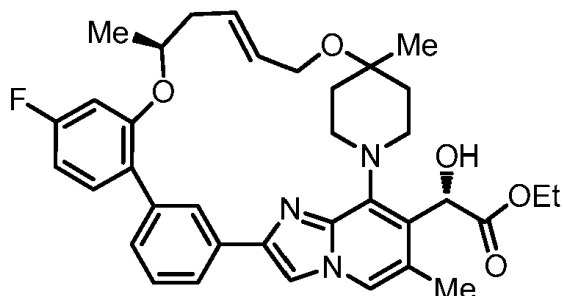


2-(8-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo: Se añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (1 M en tolueno) (52 μ l, 0,052 mmol) a una solución de 2-(8-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de etilo (70 mg, 0,13 mmol) en tolueno (3,7 ml) a rt. La mezcla se enfrió hasta -35°C y se trató con catecolborano (50% en tolueno) (44 μ l, 0,18 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 2 h mientras se mantenían las temperaturas entre -35°C y -15°C. La reacción se desactivó con Na₂CO₃ ac. 2 M a -20°C y la mezcla se dejó agitar durante 15 min. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ ac. sat. y NaCl ac. sat. La fase orgánica se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado 2-(8-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo (53 mg, 0,098 mmol, 75% de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 2H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 6,76 - 6,67 (m, 1H), 6,62 - 6,55 (m, 1H), 6,23 - 6,14 (m, 1H), 6,13 - 6,02 (m, 1H), 5,62 - 5,49 (m, 1H), 5,30 - 5,19 (m, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 2H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,27 (d, J=0,8 Hz, 3H), 1,88 - 1,41 (m, 4H), 1,24 - 1,16 (m, 3H), 1,15 - 1,11 (m, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,28 min; m/z (MH⁺): 544. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

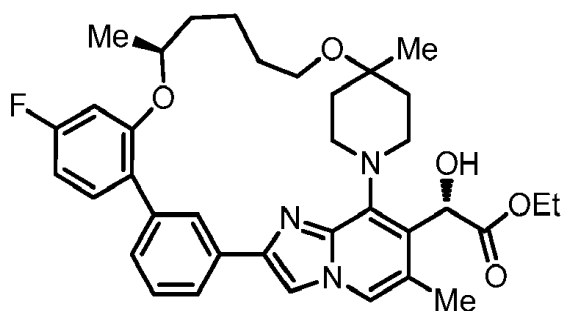


2-(8-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo: Se combinaron en seco 2-(8-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo (170 mg, 0,313 mmol), (S)-8-(4-fluoro-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)-4-metil-2,6-dioxohexahidro-[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborol-4-ium-8-uro (116 mg, 0,345 mmol), Pd(OAc)₂ (7,0 mg, 0,031 mmol), dicitohexil(2',6'-dimetooxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (26 mg, 0,063 mmol), fosfato tripotásico (499 mg, 2,35 mmol) (triturado), se desgasificaron, se rellenaron con N₂ y se recogieron en dioxano (5,2 ml) y agua (1,0 ml) a rt. La reacción se calentó a 80°C durante 1 h. A continuación, la reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado 2-(8-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo (170 mg, 0,265 mmol, 85% de

rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 1,41 min; m/z (MH⁺): 642. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

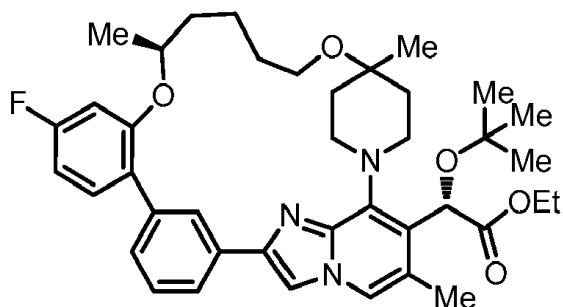


(2S)-[(22S,24E)-18-Fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,8-triazahexaciclo[26.2.2.16.9.110.14.02.7.015,20]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15,17,19,24-undecaen-3-il](hidroxi)acetato de etilo: Se añadieron catalizador de 2^a generación de Hoveyda-Grubbs (25 mg, 0,040 mmol) y ácido tóxico (50 mg, 0,27 mmol) a una solución desgasificada y rellena con N₂ (3x) de 2-(8-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-2'-(S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo (170 mg, 0,265 mmol) en DCE (13,2 ml) a rt. La reacción se dejó agitar a 70°C durante 1 h. A continuación, la reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado (110 mg, 0,179 mmol, 68% de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 1,35 min; m/z (MH⁺): 614. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

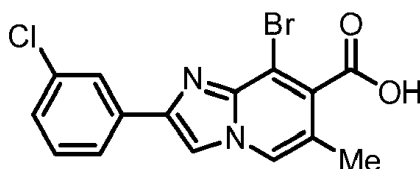


(2S)-[(22S)-18-Fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,8-triazahexaciclo[26.2.2.16.9.110.14.02.7.015,20]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15,17,19-decaen-3-il](hidroxi)acetato de etilo: Se añadió NaBH₄ (18 mg, 0,49 mmol) a una solución agitada de (2S)-[(22S,24E)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,8-triazahexaciclo[26.2.2.16.9.110.14.02.7.015,20]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15,17,19,24-undecaen-3-il](hidroxi)acetato de etilo (100 mg, 0,163 mmol) y catalizador de 2^a generación de Grubbs (14 mg, 0,016 mmol) en diclorometano (14 ml) y EtOH (1,4 ml) a rt. La reacción se dejó agitar durante 2 h. Se añadió NaBH₄ adicional (18 mg, 0,49 mmol) y la reacción se dejó agitar durante otra 1 h. A continuación, se añadió otra parte alícuota de NaBH₄ (18 mg, 0,49 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 1 h final. A continuación, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ sat. y NaCl sat. La fase orgánica se concentró destilando azeotrópicamente con tolueno 2x. El residuo en bruto se recogió en DCM y se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto reducido (91 mg, 0,15 mmol, 91% de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (m, J=1,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 5,92 - 5,81 (m, 1H), 5,68 - 5,62 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 4,60 - 4,36 (m, 1H), 4,21 - 4,01 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,78 - 1,38 (m, 9H), 1,19 - 1,06 (m, 10H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,44 min; m/z (MH⁺): 616. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m

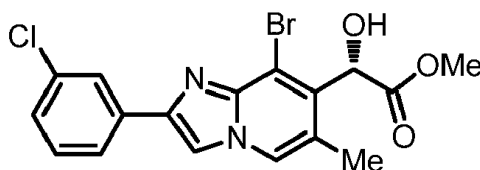
Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



(2S)-terc-Butoxi[(22S)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,8-triazahexaciclo[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15,17,19-decaen-3-il]acetato de etilo: Se añadió 2-bromo-2-metilpropano (45 µl, 0,39 mmol) a una suspensión agitada de (2S)-[(22S)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,8-triazahexaciclo[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15,17,19-decaen-3-il](hidroxi)acetato de etilo (40 mg, 0,065 mmol) y óxido de plata (45 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (1,3 ml) y ciclohexano (1,3 ml) a rt bajo un globo de N₂. La mezcla de reacción se dejó agitar 4 h. A continuación, se añadió una parte alícuota adicional de reactivos: óxido de plata (45 mg, 0,20 mmol) y 2-bromo-2-metilpropano (45 µl, 0,39 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 3 días a 35°C. La reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a λ = 254 nm) para dar el producto esperado (5,0 mg, 7,0 µmol, 12% de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 1,60 min; m/z (MH⁺): 672. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 µm Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



Ácido 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico: se añadió LiOH acuoso 2 M (70 ml, 140 mmol) a una solución agitada de 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato de metilo (13,3 g, 35,0 mmol) en MeOH (100 ml) y THF (100 ml) a rt. La reacción se equipó con un condensador de Vigreux y se calentó hasta 80°C y se dejó agitar durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se dejó que se continuara agitando a esta temp. durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta una mezcla ac., se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 1 M (100 ml). La capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto esperado ácido 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico (10,2 g, 27,9 mmol, 80% de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 14,06 (br. s., 1H), 8,60 (s, 1H), 8,51 - 8,42 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 2,28 (s, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 0,89 min; m/z (MH⁺): 366. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 µm Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

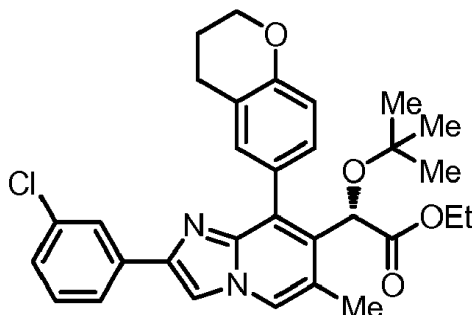


2-(8-Bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo: Etapa 1: Se añadió DIEA (18,6 ml, 107 mmol) a una solución agitada de ácido 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxílico (13 g, 36 mmol) y HATU (16,2 g, 42,7 mmol) en DCM (356 ml) a rt. Después de 10 min. de agitación, el ppt blanco pesado se disolvía lentamente. Posteriormente, se añadió bromuro de 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-io (8,14 g, 39,1 mmol) en una sola parte alícuota. La LCMS después de 2 h revelaba aproximadamente 50% de conversión. Se añadieron HATU (16,2 g, 42,7 mmol) y bromuro de 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-io (8,14 g, 39,1 mmol) adicionales y se dejó que la mezcla continuara agitándose durante la noche. La LCMS muestra una mezcla aproximadamente 3:1 de producto deseado y éster activado. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 90 ml) y se concentró para dar un sólido naranja. Este sólido se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage) eluyendo en primer lugar con un gradiente de 0 - 100% de EtOAc en hexanos a lo largo de 12 VC para retirar todos los subproductos no polares. Este eluyente fue seguido por una elución con un gradiente de 0 - 10% de MeOH en DCM a lo largo de 12 VC para dar tanto el éster activado 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo 8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridino-7-carboxilato (6,3 g, 9,8 mmol, 28 % de rendimiento), que se sometió de nuevo a las condiciones de reacción, como el 3-[8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3-oxo-2-(1 λ^4 -tialan-1-ilideno)propanonitrilo deseado (7,8 g, 16 mmol, 46 % de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 0,95 min; m/z (MH⁺): 476. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

Etapa 2: Una suspensión de 3-[8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3-oxo-2-(1 λ^4 -tialan-1-ilideno)propanonitrilo (3,5 g, 7,4 mmol) y Oxone (13,6 g, 22,1 mmol) en MeOH anhidro (150 ml) y agua (15 ml) se agitó expuesta a aire durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró enjuagando con DCM hasta que los sólidos eran incoloros. El filtrado se neutralizó con la adición de NaHCO₃ ac. sat. con agitación vigorosa en un matraz Erlenmyer. A continuación, la mezcla ac. se concentró para retirar los materiales orgánicos. La mezcla ac. se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido naranja. Este sólido se adsorbió sobre Celite y a continuación se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 - 75% de EtOAc en hexanos a lo largo de 12 VC para dar 2-(8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de metilo (2,0 g, 4,9 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Tiempo de retención de LC-MS: 1,31 min; m/z (MH⁺): 409. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

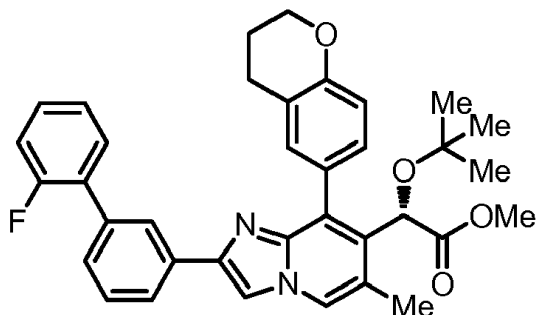
Etapa 3: Se añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (1 M en tolueno) (1,9 ml, 1,9 mmol) a una solución de 2-(8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxoacetato de metilo (1,9 g, 4,7 mmol) en tolueno (133 ml) a rt. La mezcla se enfrió hasta -35°C y se trató con catecolborano (50% en tolueno) (1,48 ml, 6,06 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó agitar 0,5 h con calentamiento de -35°C a -15°C. La LCMS muestra una conversión completa, significando el tono amarillo ya no visible el consumo del alfa-cetoéster que es de color amarillo brillante. La mezcla de reacción se desactivó con Na₂CO₃ 2 M a -20°C y se dejó agitar durante 15 min. La mezcla neutralizada se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ sat. y NaCl sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado 2-(8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (743 mg, 1,81 mmol, 39 % de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,03 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,95 (dt, J=7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,40 (ddd, J=8,0, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J=4,9 Hz, 1H), 5,85 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,26 (d, J=0,9 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,00 min; m/z (MH⁺): 411. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo

de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



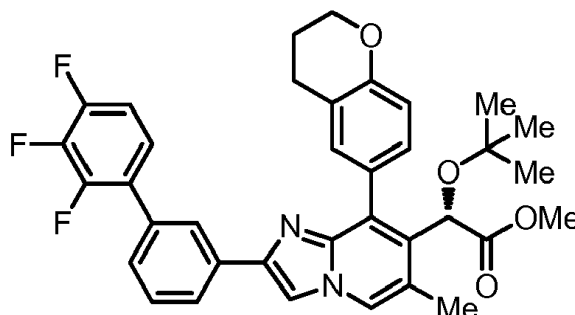
5 2-(tert-Butoxi)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(croman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (S)-metilo: Etapa 1: Se añadió ácido perclórico (0,41 ml, 4,8 mmol) a una solución agitada sellada de 2-(8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (650 mg, 1,59 mmol) en tBuOAc (50 ml) a rt. Después de la adición del ácido, se observaba la formación de ppt. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. y NaCl sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar materia prima recuperada 2-(8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (580 mg, 1,416 mmol, 89 % de rendimiento) así como el producto de éster *t*-butílico 2-(8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo (68 mg, 0,15 mmol, 9% de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 1,29 min; m/z (MH⁺): 467. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

Etapa 2: A continuación, el 2-(8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo (80 mg, 0,17 mmol) se combinó con 2-(croman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (63 mg, 0,24 mmol), carbonato de cesio (112 mg, 0,344 mmol), PdCl₂(dppf) (12 mg, 0,017 mmol) en DMF (3,1 ml) y agua (0,31 ml) a rt. La mezcla se desgasificó, se rellenó con N₂ y se calentó hasta 60°C. La mezcla de reacción se dejó agitar a esta temp. durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado 2-(tert-butoxi)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(croman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (S)-metilo (46 mg, 0,089 mmol, 52 % de rendimiento). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,94 - 7,82 (m, 2H), 7,82 - 7,69 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 4,28 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,04 - 0,90 (m, 9H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,20 min; m/z (MH⁺): 520. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μ m Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



40 2-(tert-Butoxi)-2-(8-(croman-6-il)-2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (S)-metilo: Se combinaron 2-(tert-butoxi)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(croman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (S)-metilo

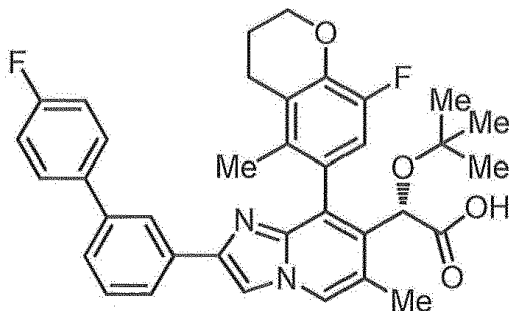
(45 mg, 0,087 mmol), ácido (2-fluorofenil)borónico (24 mg, 0,17 mmol), Cs₂CO₃ (57 mg, 0,17 mmol), PdOAc₂ (1,9 mg, 8,7 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SFos) (7,1 mg, 0,017 mmol) en un recipiente de reacción sellado. La mezcla seca se evacuó y se cargó con N₂ (3x). A continuación, los sólidos se recogieron en una mezcla de DMF (2 ml)/agua (0,2 ml) y se calentaron hasta 80°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. La LCMS muestra una mezcla de des-Cl, materia prima y producto deseado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo. Este aceite se adsorbió sobre Celite y a continuación se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 - 75% de EtOAc en hexanos a lo largo de 12 VC para dar 2-(terc-butoxi)-2-(8-(croman-6-il)-2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (S)-metilo (25 mg, 0,043 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8,02 - 7,76 (m, 3H), 7,54 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,11 (m, 4H), 6,92 (d, J=13,7 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,36 (br. s., 3H), 2,12 - 2,05 (m, 3H), 0,99 - 0,94 (m, 9H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,29 min; m/z (MH⁺): 579. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μm Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.



2-(terc-Butoxi)-2-(8-(croman-6-il)-6-metil-2-(2,3,4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (S)-metilo: Se combinaron 2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(croman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (S)-metilo (20 mg, 0,039 mmol), ácido (2,3,4-trifluorofenil)borónico (14 mg, 0,077 mmol), PdOAc₂ (0,1 equiv), diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (3,6 mg, 7,7 μmol), carbonato de cesio (38 mg, 0,12 mmol), se desgasificaron, se rellenaron con N₂ y se recogieron en DMF (7 ml) y agua (0,7 ml) a rt. La reacción se calentó hasta 80°C y se agitó a esta temp. durante 1 h. La mezcla se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de 0 - 100% de EtOA en hexanos a lo largo de 12 VC para dar 2-(terc-butoxi)-2-(8-(croman-6-il)-6-metil-2-(2',3,4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (S)-metilo (20 mg, 0,033 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,99 - 7,81 (m, 4H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,99 - 6,82 (m, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 4,27 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,37 (br. s., 3H), 2,14 - 1,98 (m, 2H), 1,68 (br. s., 2H), 1,02 - 0,90 (m, 9H). Tiempo de retención de LC-MS: 1,31 min; m/z (MH⁺): 615. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μm Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

Ejemplos correspondientes a compuestos que ya no son reivindicados se incluyen como Ejemplos de referencia.

Ejemplo 1



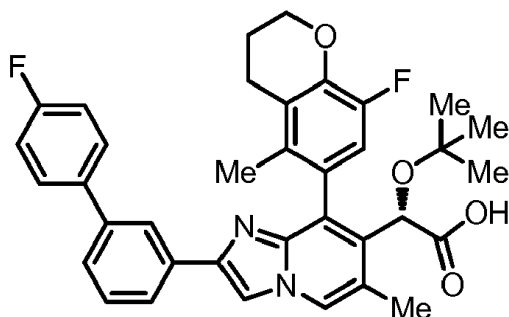
5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acético: Se añadió NaOH (200 µl, 0,200 mmol, 1M ac) a una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (2S)-etilo (13 mg, 0,020 mmol) en THF (400 µl) y MeOH (400 µl) a rt. La reacción se calentó hasta 65°C y se dejó agitar durante 4 h. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 M y NaCl ac. sat. La fase orgánica se concentró, se diluyó con MeOH y se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: UV a 220 nm. Tiempo de retención = 2,12 min. LCMS (M+H) = 596.

10 un mantenimiento de 5 minutos con 100% de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 5,6 mg y su pureza estimada mediante análisis por LCMS era 100%. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención = 2,12 min. LCMS (M+H) = 596.

15 Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención = 3,06 min. LCMS (M+H) = 596

25 La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. NMR del atropisómero que se eluye 1º/más rápidamente: ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,29 (t, J=8,4 Hz, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,27 - 4,19 (m, J=3,7 Hz, 2H), 2,72 - 2,66 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 2



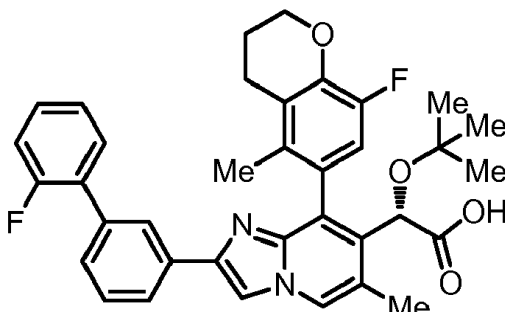
30 El rendimiento del segundo producto atropisómero que se eluye era 2,2 mg y su pureza estimada mediante análisis por LCMS era 97%. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50°C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención = 2,21 min. LCMS (M+H) = 596.

35 Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50°C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención = 3,10 min. LCMS (M+H) = 597. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. NMR del atropisómero que se eluye 2º/más lentamente: ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J=6,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,48 -

40

7,43 (m, 1H), 7,29 (t, J=8,4 Hz, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 3

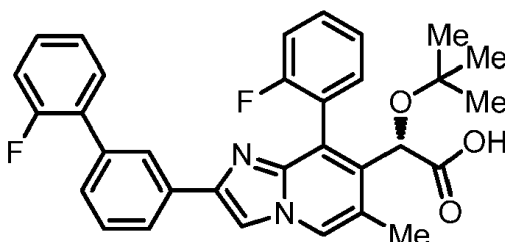


- 5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acético: Etapa 1: Se puede preparar 2-(terc-butoxi)-2-(8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (2S)-etilo de un modo similar al 2-(terc-butoxi)-2-(8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (2S)-etilo usando sin embargo ácido (2-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.
- 10 Etapa 2: Se añadió NaOH (0,4 ml, 0,4 mmol) (1M ac.) a una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (2S)-etilo (25 mg, 0,040 mmol) en THF (0,8 ml) y MeOH (0,8 ml) a 60°C. La reacción se dejó agitar 12 h durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M y NaCl sat. La fase orgánica se concentró y se diluyó con MeOH/DMF y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 50-100% de B a lo largo de 15 minutos, a continuación un mantenimiento de 5 minutos con 100% de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 4,3 mg y su pureza estimada mediante análisis por LCMS era 95%. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.
- 15 Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50°C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,07. M+H = 597.
- 20 Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,01. M+H = 597. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 6,82 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).
- 25
- 30

También se aisló ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-(2-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acético de la reacción anterior. Este ácido resultaba de la impureza secundaria, (2-(8-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo sin reaccionar, que sufría bis-acoplamiento de Suzuki en presencia de ácido (2-fluorofenil)borónico, formando así 2-(terc-butoxi)-2-(2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-(2-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (S)-etilo. Cuando este éster se sometía a las condiciones de hidrólisis, se formaba ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-(2-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acético.

35

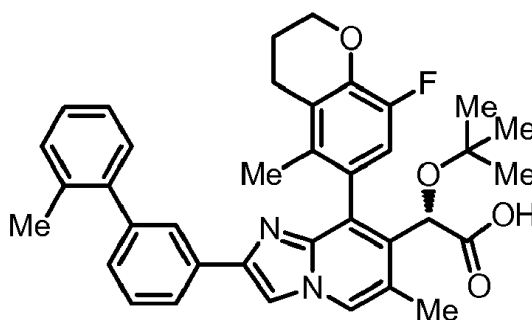
Ejemplo 4



40 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-(2-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acético: El

rendimiento de este producto era 2,5 mg y su pureza estimada mediante análisis por LCMS era 94%. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 1,91; M+H = 527. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,89; M+H = 527. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,85 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,43 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,38 (t, J=8,1 Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 0,88 (s, 9H).

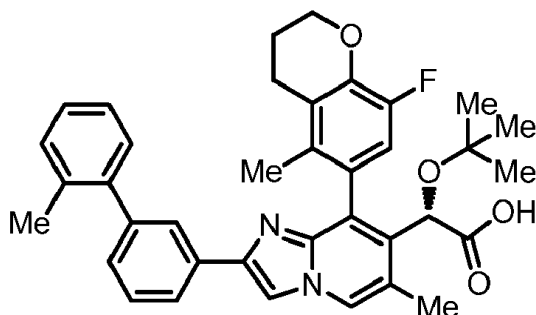
Ejemplo 5



15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)acético: Se combinaron en seco 2-(terc-butoxi)-2-(2-(3-clorofenil)-8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (2S)-etilo (18 mg, 0,032 mmol), ácido o-tolilborónico (13 mg, 0,096 mmol), PdOAc₂ (0,71 mg, 3,2 μ mol), dicrohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (2,6 mg, 6,4 μ mol), carbonato de cesio (20 mg, 0,064 mmol), se desgasificaron, se rellenaron con N₂ y se recogieron en DMF (0,6 ml) y agua (60 μ l) a rt. La reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante 1 h. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y NaCl ac. sat. La fase orgánica se concentró y se recogió en 1 ml de MeOH, 1 ml de THF y 0,5 ml de NaOH 1 M y la mezcla se agitó a lo largo de 16 h durante la noche a 60 °C. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M y NaCl sat. La fase orgánica se concentró para proporcionar una mezcla en bruto de atropisómeros. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 μ m. Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-80% de B a lo largo de 30 minutos, a continuación un mantenimiento de 5 minutos con 100% de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga.

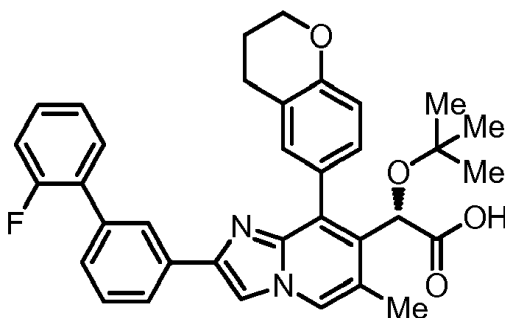
El rendimiento del isómero que se eluye en primer lugar era 1,3 mg y su pureza estimada mediante análisis por LCMS era 98%. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,12; M+H = 593. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,09; M+H = 593. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 5H), 6,81 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

Ejemplo 6



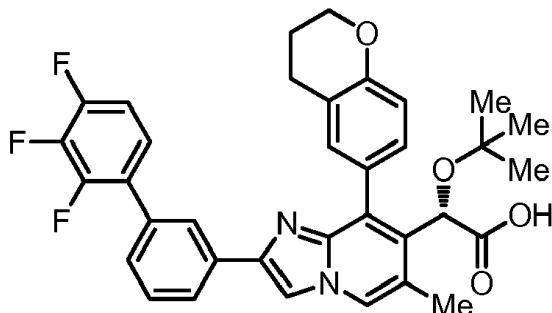
El rendimiento del isómero que se eluye en segundo lugar era 3,2 mg y su pureza estimada mediante análisis por LCMS era 98%. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,23; M+H = 593. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 3,14; M+H = 593. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 5H), 7,08 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 7



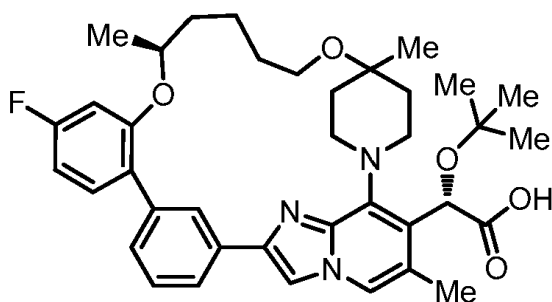
Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(8-(croman-6-il)-2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acético: Se disolvió 2-(terc-butoxi)-2-(8-(croman-6-il)-2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de (S)-metilo (20 mg, 0,035 mmol) en una mezcla 1:1:1 de NaOH 1 M / THF / MeOH. La solución se calentó hasta 60 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y NH_4Cl ac. sat. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo. Este aceite se recogió en MeOH y se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-90% de B a lo largo de 30 minutos, a continuación un mantenimiento de 5 minutos con 100% de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 6,4 mg y su pureza estimada mediante análisis por LCMS era 97%. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención = 2,12 min. LCMS (M+H) = 596. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención = 1,20 min. LCMS (M+H) = 565. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (br. s., 1H), 7,88 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,23 (m, 4H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (d, J=4,4 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H).

Ejemplo 8



5 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(8-(croman-6-il)-6-metil-2-(2',3',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)acético:
 Se disolvió 2-(terc-butoxi)-2-(8-(croman-6-il)-2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acetato de
 (S)-metilo (20 mg, 0,035 mmol) en una mezcla 1:1:1 de NaOH 1 M / THF / MeOH. La solución se calentó hasta 60°C
 y se agitó a esta temperatura durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y NH₄Cl ac. sat. Las
 10 capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron
 con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo. Este aceite se recogió
 en MeOH y se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x
 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B:
 acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-90% de B a lo largo de 30 minutos, a continuación
 un mantenimiento de 5 minutos con 100% de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado
 se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 9,9 mg y su pureza
 15 estimada mediante análisis por LCMS era 99%. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la
 pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil
 A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10
 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento
 de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención = 2,12 min. LCMS
 (M+H) = 596. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase
 20 móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10
 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento
 de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención = 1,24 min. LCMS
 (M+H) = 601 La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,24
 (s, 1H), 7,96 (d, J=13,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J=5,9 Hz, 3H), 7,37 - 7,25 (m,
 25 2H), 6,87 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,21 (m 2H), 2,84 - 2,71 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,97 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,86
 (s, 9H).

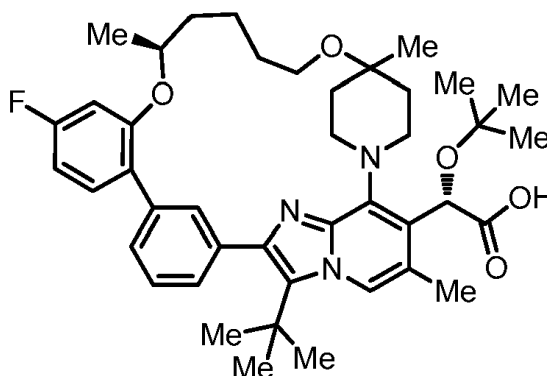
Ejemplo 9



30 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,8-
 triazahexaciclo[26.2.2.16.9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15,17,19-decaen-3-il]acético:
 Se añadió NaOH (0,2 ml, 0,2 mmol, 1 M ac.) a una mezcla agitada de (2S)-terc-butoxi[(22S)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-
 21,27-dioxa-1,6,8-triazahexaciclo[26.2.2.16.9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15,17,19-
 decaen-3-il]acetato de etilo (15 mg, 0,022 mmol) en THF (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) a rt. La mezcla de reacción se dejó
 35 agitar a 65°C durante 6 h y a continuación se dejó enfriar hasta rt y agitar a lo largo de 16 h durante la noche. A
 continuación, la reacción se calentó de nuevo hasta 65°C y se agitó durante 4 h. La reacción se recogió en EtOAc y
 se lavó con HCl ac. 1 M y salmuera. La fase orgánica se concentró y el material en bruto se purificó a través de LC/MS
 preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A:
 acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM;
 40 Gradiente: 50-90% de B a lo largo de 30 minutos, a continuación un mantenimiento de 5 minutos con 100% de B;
 Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de
 evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 5,0 mg y su pureza estimada mediante análisis por LCMS era
 99%. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1:

Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 $^{\circ}\text{C}$; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,54, M+H = 643. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 $^{\circ}\text{C}$; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención = 3,35, M+H = 644. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 1H), 6,17 (br. s., 1H), 4,74 - 4,64 (m, 2H), 3,49 - 3,25 (m, 5H), 3,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 2,58 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,78 - 1,57 (m, 4H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 1H), 1,17 - 1,12 (m, 12H), 1,09 - 1,05 (m, 3H).

Ejemplo 10



15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-34-terc-butyl-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,8-triazahexaciclo[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetrtriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15,17,19-decaen-3-il]acético:

Etapa 1: Preparación de (S)-2-(terc-butoxi)-2-((S,Z)-23-(terc-butyl)-44-fluoro-14,26,6-trimetil-5,11-dioxa-2(8,2)-imidazo[1,2-a]piridino-1(1,4)-piperidino-3(1,3),4(1,2)-dibencenocicoundecafano-27-il)acetato de etilo: Se añadió 2-bromo-2-metilpropano (45 μl , 0,39 mmol) a una suspensión agitada de (2S)-[(22S)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,8-triazahexaciclo[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetrtriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15,17,19-decaen-3-il](hidroxi)acetato de etilo (40 mg, 0,065 mmol) y óxido de plata (45 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (1,3 ml) y ciclohexano (1,3 ml) a rt bajo un globo de N_2 . La reacción se dejó agitar 4 h. A continuación, se añadió una parte alícuota adicional de reactivos: óxido de plata (45 mg, 0,20 mmol) y 2-bromo-2-metilpropano (45 μl , 0,39 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 3 días a 35 $^{\circ}\text{C}$. La reacción se concentró, se adsorbió sobre Celite y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracción a $\lambda = 254$ nm) para dar el producto esperado (5,0 mg, 6,9 μmol , 11% de rendimiento). Tiempo de retención de LC-MS: 1,55 min; m/z (MH $^+$): 728. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de 1,7 μm Waters Aquity BEH C18 de 2,1 X 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución empleaban un caudal de 0,8 ml/min., un gradiente de 98% de disolvente A / 2% de disolvente B a 98% de disolvente A / 2% de disolvente B, un tiempo del gradiente de 1,5 min., un tiempo de espera de 0,5 min. y un tiempo de análisis de 2 min. cuando el disolvente A era 10% de acetonitrilo / 90% de H_2O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B era 10% de H_2O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de MS se determinaron usando una Micromass Platform para LC en modo de electropulverización.

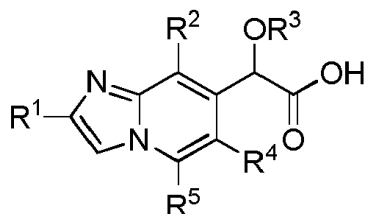
Etapa 2: Se añadió NaOH (206 μl , 0,206 mmol) a una mezcla agitada de (S)-2-(terc-butoxi)-2-((S,Z)-23-(terc-butyl)-44-fluoro-14,26,6-trimetil-5,11-dioxa-2(8,2)-imidazo[1,2-a]piridino-1(1,4)-piperidino-3(1,3),4(1,2)-dibencenocicoundecafano-27-il)acetato de etilo (15 mg, 0,021 mmol) en THF (0,4 ml) y MeOH (0,4 ml) a rt. La reacción se dejó agitar a 65 $^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 M y NaCl ac. sat. La fase orgánica se concentró y el residuo se recogió en DMF y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 70-90% de B a lo largo de 30 minutos, a continuación un mantenimiento de 15 minutos con 100% de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 1,4 mg y su pureza estimada mediante análisis por LCMS era 99%. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 $^{\circ}\text{C}$; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,94 min. M+H = 699. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato amónico

10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0-100% de B a lo largo de 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,5 minutos con 100% de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Tiempo de retención: 2,54 min. M+H = 699. La NMR de protón se adquirió en DMSO deuterado. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 4H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,81 (td, J=8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,50 - 4,34 (m, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,73 - 1,52 (m, 4H), 1,50 - 1,38 (m, 4H), 1,36 - 1,27 (m, 10H), 1,20 - 1,15 (m, 12H), 1,12 (s, 3H).

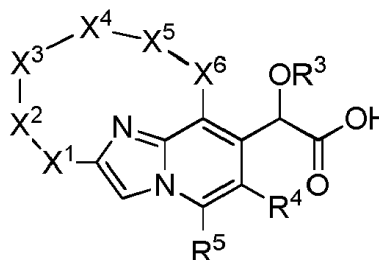
5
10
Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos precedentes y que se puede encarnar en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos precedentes y, por lo tanto, todos los cambios que entren dentro del alcance de las reivindicaciones deben estar abarcados en las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o Formula II



I



II

en el que:

- 5 R¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alqueno, Ar¹, (Ar¹)alquilo y (Ar¹)O;
- R² es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperacino, morfolino, homopiperidino, homopiperacino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alqueno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoiloxi y fenilo;
- 10 o R² es cicloalquilo, cicloalqueno, cromo, oxacino o dihidropiranoquinolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alqueno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoiloxi y fenilo;
- R³ es alquilo o haloalquilo;
- R⁴ es alquilo;
- 15 R⁵ es hidrógeno o alquilo;
- Ar¹ es fenilo o piridino y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquenoiloxi;
- X¹ es pirrolilo, furano, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo o fenilo;
- 20 X² es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;
- X³ es O o está ausente;
- X⁴ es alqueno o alquenoilo;
- X⁵ es O o está ausente; y
- 25 X⁶ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperacino, morfolino, homopiperidino, homopiperacino u homomorfolino y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de acuerdo con la Fórmula I, en el que R¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alqueno, Ar¹, (Ar¹)alquilo y (Ar¹)O; R² es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo o R² es cromo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alqueno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoiloxi y fenilo; R³ es alquilo; R⁴ es alquilo; R⁵ es hidrógeno; y Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquenoiloxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 de acuerdo con la Fórmula II, en el que X¹ es fenilo; X² es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; X³ es O o está ausente; X⁴ es alqueno o alquenoilo; X⁵ es O o está ausente; y X⁶ es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es cicloalquilo, cicloalqueno, cromo, oxacino o dihidropiranoquinolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alqueno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoiloxi y fenilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar¹ es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquenilo.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X¹ es fenilo.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- 5 ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(8-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acético;
- ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(2S)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,8-triazahexaciclo[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15,17,19-decaen-3-il]acético;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 8. Una composición útil para tratar una infección por VIH que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 9. Una composición según la reivindicación 8, que comprende además al menos otro agente usado para el tratamiento del sida o una infección por VIH, seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa de VIH nucleosídicos, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH no nucleosídicos, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inhibidores de la ligazón de VIH, inhibidores de la ligazón, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o la maduración de VIH e inhibidores de integrasa de VIH.
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de una infección por VIH.