

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 577**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2014 PCT/EP2014/066273**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15014836**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2014 E 14744362 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3027608**

54 Título: **Análogos de piridina-piperazinilo sustituidos como compuestos antivirales de RSV**

30 Prioridad:

30.07.2013 EP 13178543

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

12.09.2019

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED
COMPANY (100.0%)
Barnahely, Ringaskiddy, Co Cork, IE**

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, JERÔME EMILE GEORGES;
LANÇOIS, DAVID FRANCIS ALAIN;
MOTTE, MAGALI MADELEINE SIMONE;
LARDEAU, DELPHINE YVONNE RAYMONDE;
BALEMANS, WENDY MIA ALBERT y
ROYMANS, DIRK ANDRÉ EMMY**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 724 577 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

Análogos de piridina-piperazinilo sustituidos como compuestos antivirales de RSV

Campo de la invención

5 La invención se refiere a nuevos análogos de piridina-piperazinilo sustituidos que tienen actividad antiviral, en particular, que tienen una actividad inhibitoria en la replicación del virus sincitial respiratorio (RSV). La invención se refiere además a la preparación de dichos nuevos compuestos, composiciones que comprenden estos compuestos, y los compuestos para usar en el tratamiento de la infección por virus sincitial respiratorio.

Antecedentes

10 El RSV humano o virus sincitial respiratorio es virus de ARN grande, miembro de la familia de Paramyxoviridae, subfamilia pneumoviridae junto con el virus RSV bovino. El RSV humano es responsable de un espectro de enfermedades del tracto respiratorio en gente de todas las edades en todo el mundo. Es la causa principal de enfermedad del tracto respiratorio inferior durante la infancia y la niñez. Más de la mitad de todos los bebés tienen RSV en su primer año de vida, y casi todos en sus dos primeros años. La infección en niños pequeños puede provocar daño pulmonar que persiste durante años y puede contribuir a enfermedad pulmonar crónica en la vida posterior (sibilancia crónica, asma). Los niños mayores y los adultos a menudo sufren un (mal) catarro común tras la infección de RSV. En la vejez, la susceptibilidad aumenta de nuevo, y el RSV se ha implicado en un número de brotes de neumonía en los ancianos que dan por resultado mortalidad significativa.

15 La infección con un virus de un subgrupo dado no protege frente a una infección posterior con un aislado de RSV del mismo subgrupo en la siguiente estación invernal. La nueva infección con RSV es por consiguiente común, a pesar de la existencia de solo dos subtipos, A y B.

20 Hoy en día solo tres fármacos se han aprobado para usar frente a la infección de RSV. Un primero es ribavirina, un análogo de nucleósido que proporciona un tratamiento en aerosol para la infección por RSV seria en niños hospitalizados. La ruta de administración por aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el coste y la eficacia altamente variable limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam[®] (RSV-IG) y Synagis[®] (palivizumab), inmunoestimulantes de anticuerpo policlonal y monoclonal, pretenden usarse de una forma preventiva. Ambos son muy caros, y necesitan administración parenteral.

25 Otros intentos para desarrollar una vacuna para RSV segura y efectiva han fallado todos hasta ahora. Las vacunas inactivadas fallaron en la protección frente a la enfermedad, y de hecho en algunos casos acentuaron la enfermedad durante la infección posterior. Las vacunas vivas atenuadas se han probado con éxito limitado. Claramente hay una necesidad de un fármaco eficaz no tóxico y fácil de administrar frente a la replicación de RSV. Se preferiría particularmente proporcionar fármacos frente a la replicación de RSV que podrían administrarse de forma peroral.

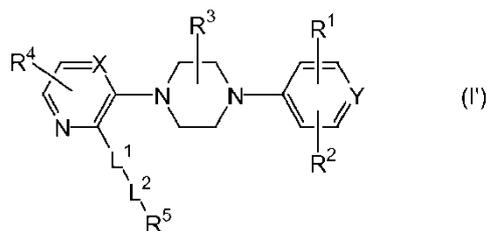
30 El documento WO-2006/026135 describe análogos de biaril piperazinil-piridina sustituidos para usar en el tratamiento de condiciones relacionadas con la activación del receptor de capsaicina. El documento WO-2008/008453 describe compuestos de piperazina sustituidos heterocíclicos con actividad antagonista de CXCR3. El documento WO-2008/099210 describe derivados de heteroarilpiperazina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y condiciones relacionadas. El documento WO-2011/143129 describe compuestos heterocíclicos de nitrógeno como inhibidores de fosfodiesterasa 10.

35 El documento EP-2.149.373 describe compuestos de piperazinilo sustituidos como ligandos del receptor 5HT₇. Foks H. et al. en *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, vol. 180, págs. 2543-2548 (2005) describen un número de compuestos de piperazinilo sustituidos que tienen actividad tuberculostática. El documento WO-2011/015037 describe compuestos que tienen actividad antiviral mediante la inhibición de la nucleoproteína del virus, en particular virus de la gripe, por lo que en una realización estos compuestos son amidas heterocíclicas que contienen anillos de piperazina e isozazol sustituidos con uno o más sustituyentes. W. Olszwska et al. en *Expert Opinion on Emerging Drugs*, vol. 14, núm. 02, págs. 207-217 (2009) describe varios compuestos antivirales en desarrollo para el tratamiento de RSV.

40 Se desea proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad antiviral. Particularmente, se desearía proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad inhibitoria de la replicación de RSV. Además, se desearía recuperar estructuras de compuesto que permitan obtener actividades biológicas antivirales del orden de magnitud en las regiones más fuertes de la técnica anterior (es decir en la parte inferior del intervalo mencionado anteriormente de hasta 50 μM), y preferiblemente a un nivel de aproximadamente las más activas, más preferiblemente de actividad incluso más fuerte, que los compuestos descritos en la técnica. Un deseo adicional es encontrar compuestos que tengan actividad antiviral oral.

45 Compendio de la invención

En una realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I')



Que incluyen cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en los que

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de CR⁶ o N, en el que R⁶ es hidrógeno;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄;

5 R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno;

L¹ es un enlace directo; oxígeno; alcanodiilo C₁₋₄; o alcanodiilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, fenilo o fenilo sustituido con alquilo C₁₋₄;

L² es un enlace directo, fenilo, piperazina o piperazina sustituida con hidroxilo; y

10 R⁵ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroalquilo, arilo o heteroarilo;

En el que heteroalquilo es piperidinilo;

Arilo es fenilo, o naftalenilo; en el que cada arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, ciano, di(alquilo C₁₋₄)-amino, alquilo C₁₋₄ carbonilo o alquilo C₁₋₄ (SO₂)-NH-;

15 Heteroarilo es furanilo, piridinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 1-benzotiofenilo, 1-benzopirazolilo, 1,3-benzotiazolilo o quinolinilo; en el que cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, o polihaloalquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ oxialquilo C₁₋₄;

O una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Como se usa en las definiciones precedentes:

- halo es genérico a fluoro, cloro, bromo y yodo;

- alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares;

- cicloalquilo C₃₋₆ es genérico a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

25 - hidroxialquilo C₁₋₄ se define como un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo;

- cianoalquilo C₁₋₄ se define como un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo ciano;

- polihaloalquilo C₁₋₄ se define como alquilo C₁₋₄ polihalosustituido, en particular alquilo C₁₋₄ (como se define anteriormente) sustituido con 2 a 6 átomos de halógeno tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y similares.

30 Como se usa en la presente memoria, cualquier fórmula química con enlaces mostrados solo como líneas sólidas y no como enlaces con forma de cuña sólidos o con forma de cuña discontinuos, o indicados de otra forma como que tienen una configuración particular (p.ej., R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada posible estereoisómero, o mezclas de dos o más estereoisómeros.

35 Anteriormente y en adelante, los términos "compuesto de fórmula (I)" e "intermedios de síntesis de fórmula (I)" se entienden que incluyen los estereoisómeros de los mismos y las formas tautoméricas de los mismos.

Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente o en adelante se usan de forma intercambiable.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención o como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes

especulares no superponibles el uno del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis- o trans-; por ejemplo si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, cuando sea químicamente posible.

El significado de todos esos términos, es decir, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos se conocen por el experto.

La configuración absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse por (+) o (-) dependiendo de la dirección en que rotan el plano de luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse por (+) o (-) dependiendo de la dirección en que rotan el plano de luz polarizada. Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está esencialmente libre, es decir, asociado con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1%, de los demás estereoisómeros. Por consiguiente, cuando un compuesto de fórmula (I') se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I') se especifica por ejemplo como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I') se especifica por ejemplo como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

Algunos de los compuestos según la fórmula (I') pueden existir además en su forma tautomérica. Dichas formas en tanto que existan, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula (I') anterior pretenden estar incluidas en el alcance de la presente invención.

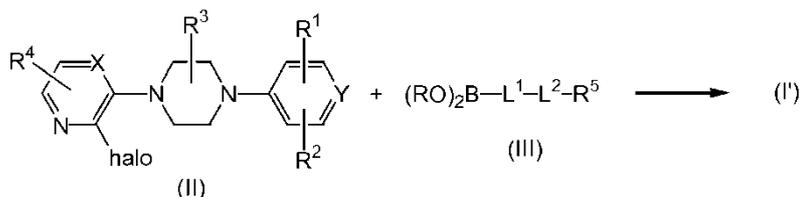
Sigue que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como se mencionan anteriormente se entiende que comprenden las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I') son capaces de formar. Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de forma conveniente tratando la forma básica con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tal como ácidos hidrohálidos, p.ej. ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

De forma inversa dichas formas salinas pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma básica libre.

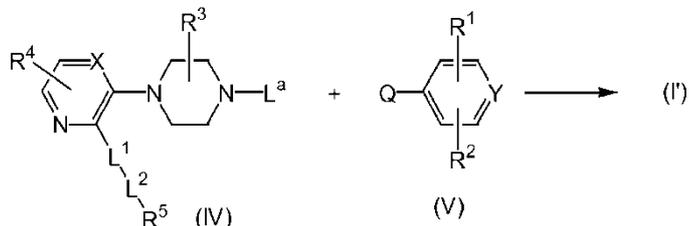
Los compuestos de fórmula (I') pueden existir en formas tanto no solvatada como solvatada. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, p.ej., agua o etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

En general los compuestos de fórmula (I') pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio alquilboronato de fórmula (III), en el que R es un grupo alquilo o cicloalquilo, en al menos un disolvente inerte a la reacción y opcionalmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento de metal de transición y/o al menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I') en una sal de adición del mismo. Los reactivos de acoplamiento de metal y/o ligandos adecuados para esta reacción son, por ejemplo, compuestos de paladio tales como tetra(trifenilfosfina) de paladio, tris(dibencilideno)acetona de dipaladio, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y similares.

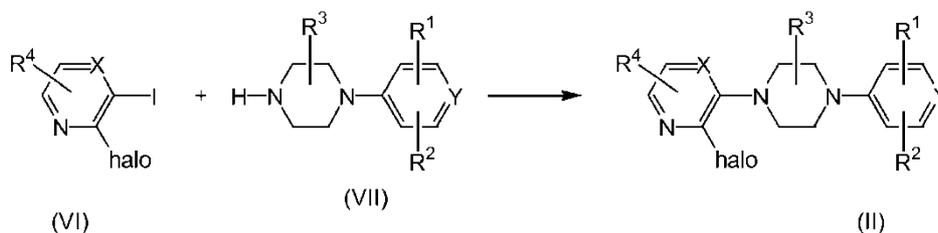


Los compuestos de fórmula (I') pueden prepararse además haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki con un intermedio de fórmula (V) en el que uno de L^a y Q se selecciona de

bromo, yodo y trifluorometilsulfonato y el otro de L^a y Q se selecciona de tri(alquil C₁₋₄)estaño, B(OH)₂, alquilboronatos y análogos cíclicos de los mismos, en al menos un disolvente inerte a la reacción y opcionalmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento de metal de transición y/o al menos un catalizador adecuado tal como paladio asociado con trifenilfosfina, trifenilarsina y similares.



Los intermedios de fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (VII), en al menos un disolvente inerte a la reacción en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento de metal de transición tal como p.ej. Pd₂(dba)₃ (es decir tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)) y un ligando adecuado tal como Xantphos (es decir 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno).



Los compuestos de fórmula (I') pueden prepararse además convirtiendo compuestos de fórmula (I') en el otro según las reacciones de transformación del grupo conocidas en la técnica.

15 Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente o pueden prepararse según los procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

20 Los compuestos de fórmula (I') como se preparan en los procesos descritos anteriormente pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I') que se obtienen en forma racémica pueden convertirse en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de ahí mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I') implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción se dé de forma estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

25 Los compuestos de fórmula (I') muestran propiedades antivirales. Las infecciones víricas tratables que usan los compuestos y métodos de la presente invención incluyen las infecciones provocadas por orto- y paramyxovirus y en particular por virus sincitial respiratorio (RSV) humano y bovino. Un número de los compuestos de esta invención además son activos frente a cepas mutadas de RSV. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo unos valores aceptables de vida media, ABC y pico y que carecen de fenómenos desfavorables tales como comienzo rápido y retención tisular insuficientes.

30 La actividad antiviral *in vitro* frente a RSV de los presentes compuestos se probó en una prueba como se describe en la parte experimental de la descripción, y puede además demostrarse en un ensayo de reducción de rendimiento del virus. La actividad antiviral *in vivo* frente a RSV de los presentes compuestos puede demostrarse en un modelo de prueba usando ratas de algodón como se describe en Wyde et al. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

35 Adicionalmente la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I').

40 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad efectiva del compuesto particular, en forma de sal de adición de base o ácido, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, cuyo vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo

de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están de forma deseable en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

5 Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, cualquiera de los vehículos farmacéuticos líquidos normales pueden emplearse, tal como por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o vehículos farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Por su fácil administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean
10 obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones de inyección parenteral, el vehículo farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque otros ingredientes pueden incluirse para mejorar la solubilidad del ingrediente activo. Las disoluciones inyectables pueden prepararse por ejemplo usando un vehículo farmacéutico que comprende una solución salina, una disolución de glucosa o una mezcla de ambas. Las suspensiones inyectables pueden prepararse además usando vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.
15 En composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con proporciones menores de aditivos adecuados que no provocan un efecto nocivo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden seleccionarse para facilitar la administración del ingrediente activo a la piel y/o ser útil para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas pueden administrarse de varias formas, p.ej., como un parche transdérmico, una unción dorsal puntual o una pomada. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I'), debido a su solubilidad en agua aumentada sobre la forma básica correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. "Forma de unidad de dosificación" como
25 se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Ejemplos de dichas formas de unidad de dosificación son comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas grandes y similares, y múltiples segregados de los mismos.
30

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tomar la forma de formas de dosis sólida, por ejemplo, comprimidos (formas tanto tragables como masticables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables y vehículos tales como agentes aglutinantes (p.ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y
35 similares), rellenos (p.ej., lactosa, celulosa microcristalina, fosfato cálcico y similares), lubricantes (p.ej. estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes disgregantes (p.ej., almidón de patata, glicolato sódico de almidón y similares), agentes humectantes (p.ej., laurilsulfato sódico) y similares. Dichos comprimidos pueden estar recubiertos también por métodos bien conocidos en la técnica.

Los preparados líquidos para administración oral pueden tomar la forma de p.ej. disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden formularse como un producto seco para mezclar con agua y/u otro vehículo líquido adecuado antes del uso. Dichos preparados líquidos pueden prepararse por medios convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p.ej. jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulgentes (p.ej. lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (p.ej. aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico), edulcorantes,
40 aromas, agentes de enmascaramiento y conservantes (p.ej. p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).
45

Edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartama, acesulfama de potasio, ciclamato sódico, alitama, un edulcorante de dihidrochalcona, monelina, esteviósido sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferiblemente sacarina, sacarina sódica o de calcio, y opcionalmente al menos un edulcorante de carga tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalt, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se usan de forma conveniente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de sacarina sódica, dicha concentración puede oscilar de aproximadamente 0,04% a 0,1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante de carga puede usarse de forma efectiva en concentraciones mayores que oscilan de aproximadamente 10% a aproximadamente 35%,
50 preferiblemente de aproximadamente 10% a 15% (peso/volumen).
55

Los aromas farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes de sabor amargo en las formulaciones de baja dosificación son preferiblemente aromas de frutas tales como aroma de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos aromas puede dar muy buenos resultados. En las formulaciones de alta dosificación, pueden necesitarse aromas farmacéuticamente aceptables más fuertes tales como caramelo chocolate, menta fresca, fantasía y similares. Cada aroma puede estar presente en la composición final en una
60

concentración que oscila de aproximadamente 0,05% a 1% (peso/volumen). Se usan combinaciones de dichos aromas fuertes de forma ventajosa. Preferiblemente se usa un aroma que no experimenta ningún cambio o pérdida de sabor y/o color bajo las circunstancias de la formulación.

5 Los compuestos de fórmula (I') pueden formularse por administración parenteral por inyección, de forma conveniente inyección intravenosa, intra-muscular o subcutánea, por ejemplo por inyección de bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, p.ej. en ampollas o recipientes multi-dosis, que incluyen un conservante añadido. Pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de isotonicidad, de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo
10 puede estar presente en forma de polvo para mezclar con un vehículo adecuado, p.ej. agua libre de pirógeno estéril, antes del uso.

Los compuestos de fórmula (I') pueden formularse también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p.ej. que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

15 En general se contempla que una cantidad diaria antiviralmente efectiva sería de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis necesaria como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

20 La dosis exacta y frecuencia de administración depende del compuesto particular de fórmula (I') usado, la condición particular a tratar, la gravedad de la condición a tratar, la edad, peso, sexo, extensión del trastorno y condición física general del paciente particular además de otra medicación que puede estar tomando el individuo, como se sabe bien por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la actual invención. Los intervalos de cantidad diaria efectiva mencionados
25 anteriormente son por lo tanto solo guías.

Además, la combinación de otro agente antiviral y un compuesto de fórmula (I') puede usarse como una medicina. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I'), y (b) otro compuesto antiviral, como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en el
30 tratamiento antiviral. Los diferentes fármacos pueden combinarse en un único preparado junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con beta-interferona o factor de necrosis tumoral-alfa para tratar o prevenir las infecciones de RSV.

La invención se ilustrará en adelante con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Parte experimental

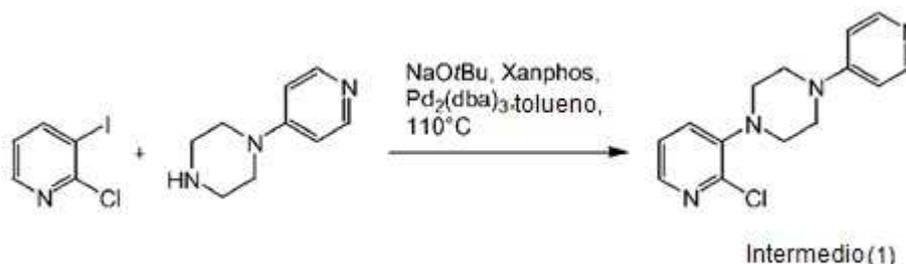
35 Abreviaturas

DIPE se define como diisopropiléter, DMF se define como *N,N*-dimetilformamida, DMSO se define como dimetilsulfóxido, EtOAc se define como acetato de etilo, MeOH se define como metanol, EtOH se define como etanol, THF se define como tetrahidrofurano, MgSO₄ significa sulfato de magnesio, CH₂Cl₂ significa diclorometano, CH₃OH significa metanol, DME se define como dimetoxietano, NaOH significa hidróxido sódico y NH₄OH significa
40 hidróxido de amonio.

RMN

Para un número de compuestos, los espectros de ¹H RMN se grabaron en un espectrómetro Bruker DPX-400 que opera a 400 MHz o en un Bruker DPX-360 que opera a 360 MHz usando cloroformo-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se
45 presentan en partes por millón (ppm) respecto a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

A. Síntesis de los intermedios

**Ejemplo 1**

Una mezcla de 2-cloro-3-yodopiridina (2,0 g, 8,35 mmoles), 1-(4-piridil)-piperazina (1,64 g, 10,0 mmoles), *tert*-butóxido sódico (1,12 g, 11,7 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (0,24 g, 0,42 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)-paladio (0,19 g, 0,209 mmoles) en tolueno (20 mL) se calentó a 110°C toda la noche. La mezcla se vertió en agua y EtOAc. La mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite® y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar 3,0 g de producto en bruto. La purificación se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (30 µm, Cartucho de 80 g, de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 93/7/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad proporcionando intermedio (1), 1,6 g, 70%.

Ejemplo 2

a) Preparación de		intermedio (2)
-------------------	--	----------------

Se añadió hidruro sódico al 60% (302,95 mg, 7,574 mmoles) en una porción a una disolución de 5-bromo-6-(trifluorometil)-1H-indol (1 g, 3,787 mmoles) en DMF (15 mL) a 5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos después se añadió en gotas una disolución de yodometano (0,307 mL, 4,923 mmoles) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora después a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. La purificación se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (Grace 40g, heptano al 100% a heptano al 90%/EtOAc al 10%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron hasta sequedad para proporcionar 0,89 g de intermedio (2).

b) Preparación de		Intermedio (3)
-------------------	--	----------------

Una mezcla de intermedio (2) (0,75 g, 2,697 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,027 g, 4,046 mmoles), acetato de potasio (0,794 g, 8,091 mmoles), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio II y diclorometano (220,806 mg, 0,27 mmoles) en dioxano seco (20 mL) se calentó y se agitó a 80°C toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite® y el Celite® se lavó con EtOAc, el filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. La purificación del producto en bruto se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (Grace Resolv, 40 g, 35-40 µm), eluyente: heptano al 100% a heptano al 50%/CH₂Cl₂ al 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar intermedio (3) (0,180 g, 21%).

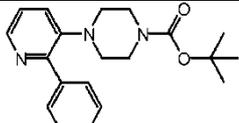
Ejemplo 3

a) Preparación de		intermedio (5)
-------------------	--	----------------

Una disolución de 2-cloro-3-yodopiridina (5 g, 20,9 mmoles), carboxilato de *tert*-butil-1-piperazina (4,7 g, 25,1 mmoles), *tert*-butóxido sódico (2,81 g, 29,23 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,6 g, 1,04 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)paladio (0,48 g, 0,52 mmoles) en tolueno (50 mL) se calentó a 110°C toda la

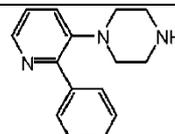
noche. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, la mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite[®], se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. La purificación se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (30 μm, cartucho de 120 g, heptano/EtOAc: 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 5,1 g (82%) de intermedio (5).

5

b) Preparación de		intermedio (6)
-------------------	---	----------------

Una disolución de intermedio (5) (2,4 g, 8,06 mmoles) y ácido fenilborónico (1,47 g, 12,09 mmoles) en disolución de carbonato de potasio 2M (9,7 mL) y DME (24 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos después se añadió en una porción tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,186 g, 0,16 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas de modo único (Biotage initiator 60) con una potencia de salida que oscila de 0 a 400 W durante 40 minutos. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 0,6 g de producto en bruto. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (35-40 μm, cartucho 80 g, CH₂Cl₂/CH₃OH: 99/1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 1,95 g (71%) de intermedio (6).

10

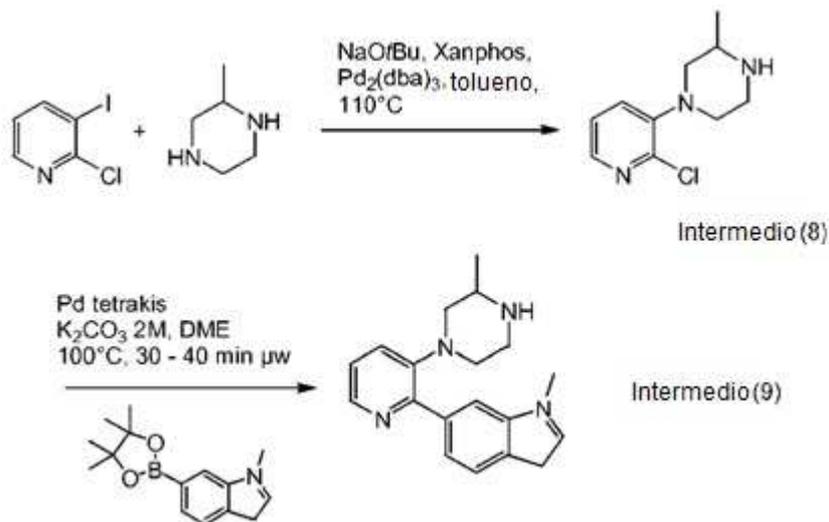
c) Preparación de		intermedio (7)
-------------------	---	----------------

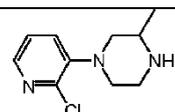
15

A temperatura ambiente, se añadió lentamente ácido trifluoroacético (2,1 mL; 28,7 mmoles) a una disolución de intermedio (6) (1,95 g, 5,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó. El agua se añadió y la fase acuosa se basificó con NaOH 3N. El producto se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar 1,2 g (87%) de intermedio (7).

20

Ejemplo 4

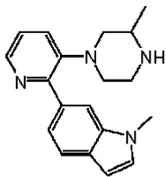


a) Preparación de		intermedio (8)
-------------------	---	----------------

25

Una mezcla de 2-cloro-3-yodopiridina (400 mg, 1,67 mmoles), 2-metilpiperazina (200 mg, 2,0 mmoles), *tert*-butóxido sódico (224 mg, 2,3 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (48 mg, 0,08 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)paladio (38 mg, 0,04 mmoles) en tolueno (6 mL) se calentó a 110°C durante 18 horas. La

mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, la mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite[®], la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se evaporó hasta sequedad y el residuo se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (grace, 40 g, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 155 mg (44%) de intermedio (8).

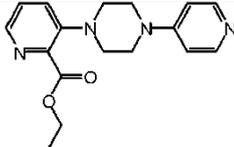
b) Preparación de		intermedio (9)
-------------------	---	----------------

5

Una disolución de intermedio (8) (150 mg, 0,7 mmoles) y ácido 1-metil-1H-indol-6-borónico, pinacoléster (0,219 mg, 0,85 mmoles) en disolución de carbonato de potasio (2M, 0,7 mL) y DME (3 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (82 mg, 0,007 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas de modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscila de 0 a 400 W durante 40 minutos. Se añadieron agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (35-40 µm, 12 g, Grace Resolv), fase móvil: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 105 mg (48%) de intermedio (9).

10

Ejemplo 5

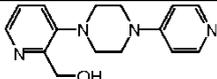
Preparación de		intermedio (10)
----------------	--	-----------------

15

Se añadió acetato de paladio (II) (47% de Pd) (8 mg, 0,036 mmoles) a una disolución de intermedio (1) (0,5 g, 1,82 mmoles), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (30 mg, 0,073 mmoles) y acetato de potasio (0,27 g, 2,73 mmoles) en EtOH (5 mL) y THF (5 mL) en atmósfera de nitrógeno después la mezcla se agitó bajo 500 kPa (5 bar) de CO a 100°C durante 18 horas en un autoclave de acero inoxidable. La mezcla se vertió en agua y CH₂Cl₂, la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 0,4 g del producto en bruto. La purificación del producto en bruto se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (30 µm, Cartucho de 24 g, de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para proporcionar 0,23 g (40%) de intermedio (10).

20

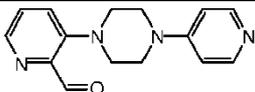
Ejemplo 6

a) Preparación de		intermedio (11)
-------------------	---	-----------------

25

La reacción se hizo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió disolución de hidruro de litio y aluminio 1M en THF (6,4 mL, 6,4 mmoles) en gotas a una disolución de intermedio (10) (1,0 g, 3,2 mmoles) en THF (10 mL) a 5°C, la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. Se añadió THF/Agua (9/1) cuidadosamente seguido por agua y CH₂Cl₂, la mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite[®], la fase orgánica se separó y se evaporó hasta sequedad para dar 0,86 g de un producto en bruto. La purificación del producto en bruto se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (30 µm, Cartucho de 12 g, de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 0,54 g (62%) de intermedio (11).

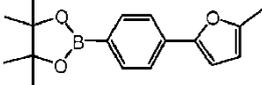
30

B) Preparación de		intermedio (12)
-------------------	---	-----------------

35

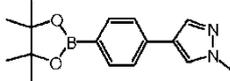
Una mezcla de intermedio (11) (0,34 g, 1,26 mmoles) y MnO₂ (1,1 g, 12,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agitó 18 horas a temperaturas ambiente. La mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite[®] y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 0,26 g (77%) de intermedio (12).

Ejemplo 7

Preparación de		intermedio (13)
----------------	---	-----------------

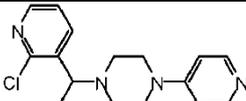
La reacción se hizo bajo atmósfera de nitrógeno. Una mezcla de mezcla de 2-(4-bromofenil)-5-metilfurano (0,54 g, 2,278 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0,694 g, 2,733 mmoles), acetato de potasio (0,447 g, 4,555 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano [número CAS 95464-05-4] (186,46 mg, 0,228 mmoles) en dioxano seco (15 mL) se calentó a 80°C durante 18 horas en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 1,10 g de un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: SiOH irregular 30 µm 40 g Interchim), fase móvil: 100% de heptano a heptano 95/EtOAc 5). Las fracciones buenas se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,41 g (63%) de intermedio (13).

Ejemplo 8

Preparación de		intermedio (14)
----------------	---	-----------------

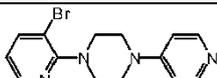
Una disolución de 4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol (0,33 g, 1,18 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0,36 g, 1,42 mmoles) y acetato de potasio (0,35 g, 3,55 mmoles) en DMF (3,5 mL) y CH₃CN (7 mL) se agitó y se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Aducto de [ferroceno]paladio (II) y diclorometano (número CAS 95464-05-4) (0,097 g, 0,12 mmoles) se añadió y la mezcla resultante se calentó a 120°C usando un microondas de modo único (Biotage Initiator 60) con una potencia de salida que oscila de 0 a 400 W durante 30 minutos. La mezcla se evaporó hasta sequedad, el residuo se absorbió en CH₂Cl₂ y agua, se filtró a través de un tapón corto de Celite®. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. La purificación se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 40 g, heptano/EtOAc de 95/5 a 70/30). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,024 g (73%) de intermedio (14).

Ejemplo 9

Preparación de		intermedio (15)
----------------	---	-----------------

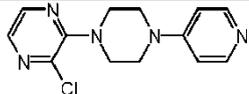
Una disolución de 3-acetil-2-cloropiridina (3,40 g, 17 mmoles), 1-(4-piridil)piperazina 3,33 g, 20,4 mmoles), isopropóxido de titanio (IV) (6,04 mL, 20,4 mmoles) en 1,2-dicloroetano (80 mL) se calentó a 50°C 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (5,4 g, 25,5 mmoles) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 18 horas. La reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, el celite® se lavó con EtOAc después el filtrado se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad para proporcionar 4,6 g de un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por LC preparativa en (SiOH irregular 20-45 µm 450 g de MATREX), fase móvil (gradiente de 0,5% de NH₄OH, 95% de CH₂Cl₂ 5% de MeOH a 0,5% de NH₄OH, 93% de CH₂Cl₂, 7% de MeOH). Las buenas fracciones se recogieron y el disolvente se evaporó para dar intermedio (15).

Ejemplo 10

Preparación de		intermedio (16)
----------------	---	-----------------

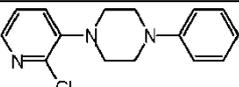
Una disolución de 3-bromo-2-cloropiridina (2 g, 10,4 mmoles), 1-(4-piridil)piperazina (3,4 g, 20,8 mmoles) y K₂CO₃ (3,6 g, 26 mmoles) en DMF (20 mL) se calentó a 120°C durante 48 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con agua después salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar 2,8 g de un producto en bruto. La purificación se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (15-40 µm, Cartucho de 90 g, de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 1,9 g (57%) de intermedio (16).

Ejemplo 11

Preparación de		intermedio (18)
----------------	---	-----------------

5 Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (4 g, 26,8 mmoles), 1-(4-piridil)piperazina (4,4 g, 26,8 mmoles) y K_2CO_3 (7,4 g, 53,7 mmoles) en DMA (80 mL) se calentó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, el producto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar 4,8 g de intermedio (18) (65%).

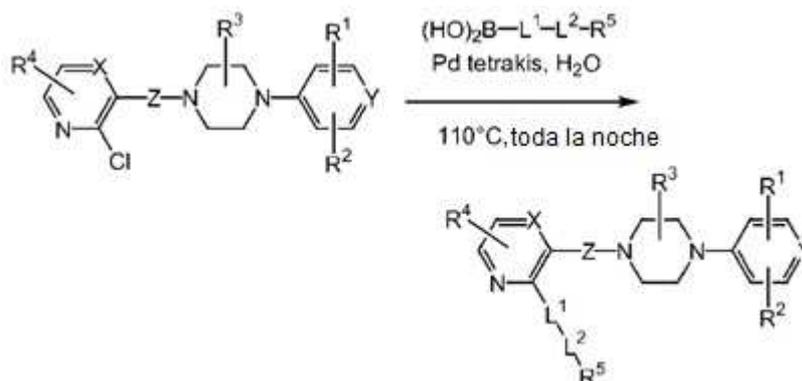
Ejemplo 12

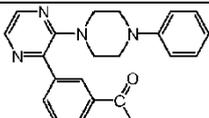
Preparación de		intermedio (19)
----------------	---	-----------------

10 Una mezcla de 2-cloro-3-yodopiridina (1 g, 4,17 mmoles), 1-fenilpiperazina (0,76 ml, 5,01 mmoles) y *tert*-butóxido sódico (0,56 g, 5,8 mmoles) en tolueno (20 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadieron 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos) (121 mg, 0,209 mg) y tris(dibencilidena)paladio ($Pd_2(dba)_3$) (190 mg, 0,209 mmoles). La mezcla se calentó a 90°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, el producto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (SiO_2 , 15-40 μm , Cartucho de 50 g, de CH_2Cl_2 a $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$: 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, proporcionando el intermedio (19) (630 mg, 55%).

B. Síntesis de los compuestos finales

20 Esquema de reacción

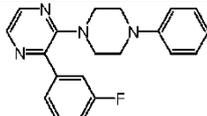
**Ejemplo 1**

Preparación de		compuesto (1)
----------------	---	---------------

25 Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (0,15 g, 1,0 mmoles), 1-fenilpiperazina (0,15 mL, 1,01 mmoles) y carbonato de potasio (0,42 g, 3,0 mmoles) en dimetilacetamida (4 mL) se calentó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se añadieron ácido 3-acetilbencenoborónico (1,5 mmoles) y agua (1,5 mL). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 15 minutos después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,012 g, 0,010 mmoles) y la mezcla se calentó a 110°C durante 18 horas. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La fase orgánica se extrajo con EtOAc; se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,33 g de producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa en (Sílice Stability 5 μm 150x30,0 mm). La fase móvil (gradiente de 3% de acetato de etilo, 97% de heptano, 0% de MeOH a 100% de acetato de etilo, 0% de heptano, 0%

de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,139 g del compuesto esperado. El residuo se cristalizó de dietiléter, se filtró y se secó al vacío a 60°C para dar 0,146 g de compuesto (1) (35%).

Ejemplo 2

Preparación de		compuesto (6)
----------------	---	---------------

5

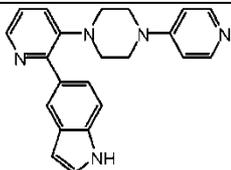
Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (0,15 g, 1,0 mmoles), 1-fenilpiperazina (0,15 mL, 1,01 mmoles) y carbonato de potasio (0,42 g, 3,0 mmoles) en dimetilacetamida (4 mL) se calentó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; después se añadieron ácido 3-fluorobenzenoborónico (0,155 g, 1,5 mmoles) y agua (1,5 mL). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 15 minutos después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,012 g, 0,010 mmoles) y la mezcla se calentó a 110°C durante 18 horas. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La fase orgánica se extrajo con EtOAc; se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,33 g de producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa en (Sílice Stability 5 µm 150x30,0 mm), fase móvil (gradiente de 3% de acetato de etilo, 97% de heptano, 0% de MeOH a 100% de acetato de etilo; 0% de heptano, 0% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,139 g del compuesto esperado. El residuo se cristalizó de dietiléter, se filtró y se secó al vacío a 60°C para dar 0,044 g (13%) de compuesto (6) como un polvo blanco.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 2H), 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,55 (c, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,79 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,22 - 3,30 (m, 4H), 3,12 - 3,20 (m, 4H).

20

El compuesto (7) se preparó de forma análoga partiendo de 2,3-dicloropirazina, 1-(4-piridil)piperazina y ácido benzofuran-5-ilborónico. Rendimiento: 0,023 g (10%).

Ejemplo 3

Preparación de		compuesto (36)
----------------	---	----------------

Una disolución de intermedio (1) (0,2 g, 0,73 mmoles) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,41 g, 1,67 mmoles) en disolución de carbonato de potasio 2M (0,9 mL) y DME (3 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos después se añadió en una porción tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,084 g, 0,073 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas de modo único (Biotage initiator 60) con una potencia de salida que oscila de 0 a 400 W durante 45 min. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 0,6 g de producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa (fase estacionaria: sílice Sunfire 5 µm 150x30,0 mm), fase móvil: gradiente de 0,2% de NH₄OH, 98% de CH₂Cl₂, 2% de MeOH a 1% de NH₄OH, 90% de CH₂Cl₂, 10% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 0,17 g de producto. El residuo se cristalizó de DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C proporcionando compuesto (36) como un polvo blanco, 0,125 g, 48%.

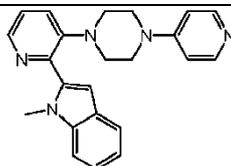
25

30

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s a, 1H), 8,29 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,24 (dd, *J* = 4,1, 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,48 (s a, 1H), 3,25 - 3,32 (m, 4H), 2,86 - 2,98 (m, 4H).

35

Ejemplo 4

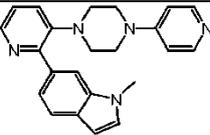
Preparación de		compuesto (40)
----------------	---	----------------

Una disolución de intermedio (1) (0,2 g, 0,73 mmoles) y pinacoléster de ácido 1-metil-2-indolborónico (0,43 g, 1,67 mmoles) en disolución de carbonato de potasio 2M (0,73 mL) y DME (3 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos después se añadió en una porción tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,084 g, 0,073 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas de modo único (Biotage initiator 60) con una potencia de salida que oscila de 0 a 400 W durante 45 minutos. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 0,6 g de producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa (fase estacionaria: 35-40 µm, 24 g, Grace Resolv), fase móvil: gradiente de CH₂Cl₂ al 100% a CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 0,22 g de producto. El residuo se cristalizó de DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C proporcionando compuesto (40) como un polvo blanco, 0,194 g (72%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 4,1, 8,1 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,20 - 3,27 (m, 4H), 2,90 - 3,00 (m, 4H).

Otros compuestos como se enumeran en la Tabla A-1 se prepararon de una forma análoga haciendo reaccionar el intermedio (1) con o bien ácido fenilborónico, ácido (4-metil)fenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, pinacoléster de ácido 1H-indol-7-borónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico, ácido 2,4-diclorofenilborónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 4-fluorofenilborónico, ácido 3,4-dimetoxifenilborónico, pinacoléster de ácido 2-metoxipiridina-5-borónico, ácido 2-metoxipiridina-4-borónico, pinacoléster de ácido 6-isopropoxipiridina-3-borónico, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, ácido (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)borónico, ácido benzo[b]tiofeno-2-borónico, ácido 4-trifluoro-metoxifenilborónico, 2-(benzofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, ácido 3-cianofenilborónico, ácido 2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-borónico, ácido 3-quinolinaborónico, ácido 5-quinolinaborónico, ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico, ácido (4-metil)fenilborónico, 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol, 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol, N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida, 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol, o 2-(benzo[b]furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

25 Ejemplo 5

Preparación de		compuesto (41)
----------------	---	----------------

Una disolución de intermedio (1) (0,2 g, 0,73 mmoles) y pinacoléster de ácido 1-metil-1H-indol-6-borónico (0,43 g, 1,67 mmoles) en disolución de carbonato de potasio 2M (0,73 mL) y DME (3 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos después se añadió en una porción tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,084 g, 0,073 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas de modo único (Biotage initiator 60) con una salida de energía que oscila de 0 a 400 W durante 45 minutos. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 0,50 g de producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa (fase estacionaria: irregular 15-40 µm 30 g Merck), fase móvil: 0,5% de NH₄OH, 95% de CH₂Cl₂, 5% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 0,05 g de producto esperado. El residuo se secó por congelación con acetónitrilo/agua 20/80 para dar compuesto (41) como un polvo blanco (0,042 g, 15%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (dd, *J* = 1,3, 4,7 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 4,7, 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,28 - 3,32 (m, 4H), 2,91 - 2,96 (m, 4H).

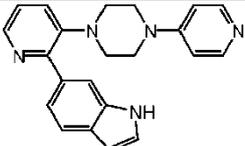
El compuesto (10) se preparó de forma análoga usando intermedio (1) y ácido 2-naftalenborónico. Rendimiento: 0,063 g (34%).

El compuesto (23) se preparó de forma análoga usando intermedio (1) y ácido benzofuran-2-borónico. Rendimiento: 0,066 g (34%).

El compuesto (24) se preparó de forma análoga usando intermedio (1) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol. Rendimiento: 0,128 g (52%).

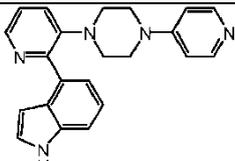
45 El compuesto (26) se preparó de forma análoga usando intermedio (1) y ácido 1-naftalenborónico. Rendimiento: 0,21 g (79%).

Ejemplo 6

Preparación de		compuesto (44)
----------------	---	----------------

El compuesto (44) se preparó de una forma análoga al compuesto (41) partiendo del intermedio (1) y pinacoléster de ácido indol-6-borónico. Rendimiento: 0,16 g (62%).

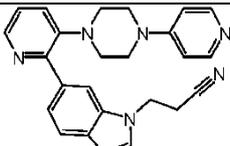
5 Ejemplo 7

Preparación de		compuesto (74)
----------------	---	----------------

Una disolución de intermedio (1) (0,2 g, 0,73 mmoles) y pinacoléster de ácido 1-H-indol-4-borónico (0,407 g, 1,67 mmoles) en disolución de carbonato de potasio 2M (0,73 mL) y DME (3 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos después se añadió en una porción tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,084 g, 0,073 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas de modo único (Biotage initiator 60) con una potencia de salida que oscila de 0 a 400 W durante 45 minutos. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 0,6 g de producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa (fase estacionaria: irregular 15-40 µm 30 g Merck), fase móvil: 0,5% de NH₄OH, 95% de CH₂Cl₂, 5% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 0,16 g de residuo. El residuo se cristalizó de DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C proporcionando compuesto (74) como un polvo blanco (0,142 g, 55%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s a, 1H), 8,30 (dd, *J* = 1,1, 4,6 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,50 (dd, *J* = 1,1, 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,35 (s a, 1H), 2,99 - 3,08 (m, 4H), 2,81 - 2,89 (m, 4H)

Ejemplo 8

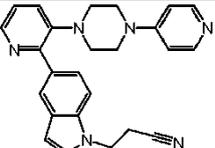
Preparación de		compuesto (48)
----------------	---	----------------

Se añadió hidruro sódico al 60% (45 mg, 1,125 mmoles) en una porción a una disolución de compuesto (44) (200 mg, 0,563 mmoles) en DMF (4 mL) a 5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos después se añadió en gotas una disolución de 3-bromo-propionitrilo (0,0934 mL, 1,125 mmoles) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora después toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó hasta sequedad para proporcionar 0,28 g de un producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa (fase estacionaria: sílice en bruto esférica 5 µm 150x30,0 mm), fase móvil: gradiente desde 0% de NH₄OH, 100% de CH₂Cl₂, 0% de MeOH a 0,7% de NH₄OH, 93% de CH₂Cl₂, 7% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 100 mg del producto esperado. El residuo se cristalizó de DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C para proporcionar 46 mg de compuesto (48), 20%.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (dd, *J* = 1,4, 4,6 Hz, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 3H), 7,78 (dd, *J* = 1,4, 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,6, 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 6,51 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,26 - 3,31 (m, 4H), 3,03 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,86 - 2,97 (m, 4H).

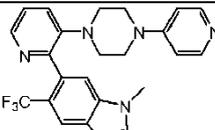
35

Ejemplo 9

Preparación de		compuesto (51)
----------------	---	----------------

El compuesto (51) se preparó de la misma forma que el compuesto (48) partiendo del compuesto (36) y 3-bromopropionitrilo. Rendimiento: 0,058 g (25%).

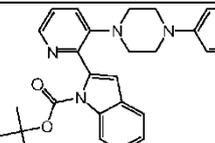
5 Ejemplo 10

Preparación de		compuesto (49)
----------------	---	----------------

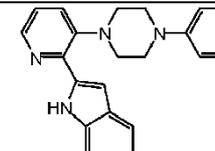
Una disolución de intermedio (1) (65 mg, 0,237 mmoles) e intermedio (3) (176,92 mg, 0,544 mmoles) en disolución de carbonato de potasio 2M (0,237 mL) y DME (1,50 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos después se añadió en una porción tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (27,34 mg, 0,0237 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas de modo único (Biotage initiator 60) con una potencia de salida que oscila de 0 a 400 W durante 50 minutos. Se añadieron agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: X-Bridge-C18 5 µm 30*150 mm), fase móvil: gradiente de 50% de NH₄HCO₃ 0,5%, 50% de MeOH a 20% de NH₄HCO₃ 0,5%, 80% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,022 g del producto deseado, se liofilizó con acetonitrilo/agua (80/20) para proporcionar compuesto (49) (0,020 g, 19%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (dd, *J* = 1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 4,7, 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,97 - 3,09 (m, 4H), 2,77 - 2,91 (m, 4H).

Ejemplo 11

a) Preparación de		intermedio (4)
-------------------	---	----------------

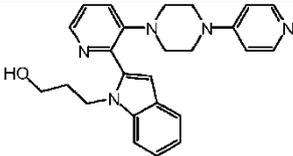
Una disolución de intermedio (1) (5 g, 18,2 mmoles) y ácido 1H-indol-2-borónico N-Boc-prottegido (10,93 g, 41,86 mmoles) en disolución de carbonato de potasio 2M (18,2 mL) y DME (80 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos después se añadió en una porción tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,1 g, 1,82 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se trituró a partir de CH₂Cl₂, se filtró y se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar una primera fracción del compuesto deseado (2,4 g, 29%). El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: Sílice Sunfire 5 µm 150x30,0 mm), fase móvil: gradiente de DCM 100% a 90% de NH₄OH, 10% de CH₂Cl₂, 1% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar intermedio (4) (2,6 g, 31%).

b) Preparación de		compuesto (47)
-------------------	---	----------------

Se añadió ácido trifluoroacético (4,01 mL, 54 mmoles) en gotas a una disolución de intermedio (4) (1,23 g, 2,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se absorbió con CH₂Cl₂ en agua helada. La mezcla se

basificó con una disolución de NaOH 3N después se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 1 g del compuesto deseado. Se trituro de Et₂O, se filtró y se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto (47) (0,90 g, 93%).

Ejemplo 12

Preparación de		compuesto (50)
----------------	---	----------------

5

Etapas 1:

Se añadió hidruro sódico al 60% (45 mg, 1,125 mmoles) en una porción a una disolución de compuesto (47) (200 mg, 0,563 mmoles) en DMF (4 mL) a 5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos después se añadió en gotas (3-bromo-propoxi)-*tert*-butildimetilsilano (0,269 mL, 1,125 mmoles) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora después toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó hasta sequedad. El producto resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Etapas 2:

Una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M (0,6 ml, 0,604 mmoles) se añadió en gotas a una disolución del producto de la etapa 1 (0,29 g, 0,549 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: sílice en bruto irregular 40 g), fase móvil: 0,5% de NH₄OH, 95% de CH₂Cl₂, 5% de MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se cristalizó desde DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C para proporcionar el compuesto (50) (0,050 g, 22%).

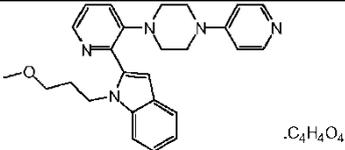
15

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,47 - 7,66 (m, 3H), 7,38 (dd, *J* = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,35 - 4,51 (m, 3H), 3,18 - 3,30 (m, 6H), 2,90 - 3,03 (m, 4H), 1,67 (quintuplete, *J* = 6,6 Hz, 2H).

25

Ejemplo 13

Preparación de		compuesto (75)
----------------	---	----------------

30

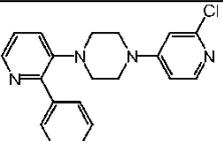
35

Se añadió hidruro sódico al 60% (45 mg, 1,125 mmoles) en una porción a una disolución de compuesto (47) (200 mg, 0,563 mmoles) en DMF (4 ml) a 5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos después se añadió una disolución de 1-bromo-3-metoxipropano (0,126 ml, 1,125 mmoles) en gotas a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora después toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: sílice en bruto irregular 40 g), fase móvil: 0,5% de NH₄OH, 95% de CH₂Cl₂, 5% de MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetona después 3 equivalentes (0,105 g) de ácido fumárico se añadió en una porción a temperatura ambiente, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El filtrado se filtró, se lavó con acetona, se secó al vacío a 60°C para proporcionar compuesto (75) (130 mg, 41%).

40

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 - 13,91 (m, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 5,0, 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,60 (s, 2H), 4,43 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,28 - 3,33 (m, 4H), 3,10 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,90 - 2,99 (m, 4H), 1,74 (quintuplete, *J* = 6,9 Hz, 2H).

Ejemplo 14

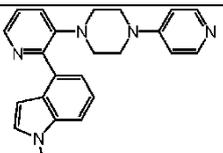
Preparación de		compuesto (32)
----------------	---	----------------

Una mezcla de intermedio (7) (0,25 g, 1,04 mmoles), 2-cloro-4-yodopiridina (0,3 g, 1,25 mmoles), *tert*-butóxido sódico (0,14 g, 1,46 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,03 g, 0,05 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)paladio (0,024 g, 0,026 mmoles) en tolueno (5 mL) se calentó a 110°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y EtOAc, se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se decantó, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación se realizó por LC preparativa en (SiOH esférico 10 µm 60 g PharmPrep MERCK), fase móvil (0,05% de NH₄OH, 99% de DCM, 1% de isopropanol). Las fracciones puras se recogieron, el disolvente se evaporó y el residuo se absorbió en Et₂O, se filtró y se secó al vacío a 60°C para proporcionar 0,066 g (18%) de compuesto (32).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,25 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 4,4, 8,2 Hz, 1H), 6,82 - 6,89 (m, 2H), 3,34 - 3,40 (m, 4H), 2,85 - 2,94 (m, 4H).

El compuesto (29) fue de forma análoga partiendo de intermedio (7) y 4-bromo-2-metoxipiridina. Rendimiento: 0,092 g (35%).

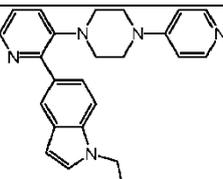
Ejemplo 15

Preparación de		Compuesto (43)
----------------	---	----------------

Se añadió hidruro sódico al 60% (0,038 g, 0,957 mmoles) en una porción a una disolución de compuesto (74) (0,17 g, 0,478 mmoles) en DMF (2 mL) a 5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos después se añadió una disolución de yodometano (0,06 mL, 0,957 mmoles) en gotas a 5°C durante 1 hora. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad para proporcionar 0,23 g de producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa (35-40 µm, 12 g, Grace Resolv), fase móvil: gradiente de CH₂Cl₂ al 100% a CH₂Cl₂ al 95%/MeOH al 5%/NH₄OH al 0,50%. Las fracciones puras se recogieron, el disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó desde DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C para dar compuesto (43) como un polvo blanco (0,136 g, 77%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (dd, *J* = 1,3, 4,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,51 (dd, *J* = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 4,4, 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,36 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,03 - 3,08 (m, 4H), 2,82 - 2,88 (m, 4H).

Ejemplo 16

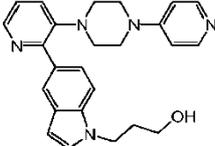
Preparación de		compuesto (37)
----------------	---	----------------

Se añadió hidruro sódico al 60% (0,022 g, 0,56 mmoles) en una porción a una disolución de compuesto (36) (0,1 g, 0,28 mmoles) en DMF (2 mL) a 5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos después se añadió una disolución de yodoetano (0,045 mL, 0,56 mmoles) en gotas a 5°C durante 1 hora. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad para proporcionar 0,09 g de producto en bruto. La purificación se realizó por

LC preparativa (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm , 10 g, Merck), fase móvil: CH_2Cl_2 al 100% a CH_2Cl_2 al 95/MeOH al 5/ NH_4OH al 0,5. Las fracciones puras se recogieron, el disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó desde DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C para dar compuesto (37) como un polvo blanco (0,039 g, 36%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 4,4, 8,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,49 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,22 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,26 - 3,33 (m, 4H), 2,88 - 2,98 (m, 4H), 1,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 17

Preparación de		Compuesto (46)
----------------	---	----------------

10 Etapa 1

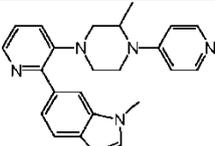
Se añadió hidruro sódico al 60% (0,045 g, 1,125 mmoles) en una porción a una disolución de compuesto (36) (0,2 g, 0,563 mmoles) en DMF (4 mL) a 5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos después se añadió en gotas una disolución de (3-bromo-propoxi)-*terc*-butildimetilsilano (0,269 mL, 1,125 mmoles) a 5°C durante 1 hora. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad para proporcionar 0,405 g de producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa (fase estacionaria: 30 μm , 25 g, Interchim), fase móvil: CH_2Cl_2 al 100% a CH_2Cl_2 al 90%/MeOH al 10%/NH₄OH al 0,5%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó al producto usado para la siguiente etapa.

20 Etapa 2

Se añadió una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (0,512 mL, 0,512 mmoles) en gotas a una disolución del producto de la etapa 1 (0,18 g, 0,341 mmoles) en THF (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con una disolución saturada de NaHCO_3 al 10% después la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad para proporcionar 0,16 g de producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa (35-40 μm , 12 g, Grace Resolv), fase móvil: gradiente de CH_2Cl_2 al 100% a CH_2Cl_2 al 95%/MeOH al 5%/NH₄OH al 0,50%). Las fracciones puras se recogieron, el disolvente se y el residuo se trituró de DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C para dar el compuesto (46) como un polvo blanco (0,067 g, 47%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (dd, $J = 1,3, 4,7$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,86 (dd, $J = 1,3, 8,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,3, 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 4,7, 8,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,49 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,41 (c, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,27 - 3,32 (m, 4H), 2,90 - 2,97 (m, 4H), 1,91 (quintuplete, $J = 6,0$ Hz, 2H).

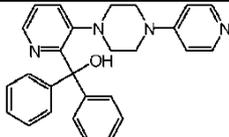
Ejemplo 18

Preparación de		Compuesto (52)
----------------	---	----------------

Una mezcla de intermedio (9) (100 mg, 0,32 mmoles), 4-yodopiridina (80 mg, 0,39 mmoles), *terc*-butóxido sódico (44 mg, 0,45 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (10 mg, 0,016 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)paladio (7,4 mg, 0,08 mmoles) en tolueno (3 mL) se calentó a 110°C durante 36 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, la mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite®, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 190 mg de un producto en bruto. La purificación se realizó por LC preparativa (fase estacionaria: sílice en bruto irregular 40 g), fase móvil: 0,5% de NH_4OH , 96% de CH_2Cl_2 , 4% de CH_2Cl_2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 18 mg (14%) de compuesto (52) como un aceite.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (dd, *J* = 1,3, 4,7 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 4,7, 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,22 - 4,32 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,41 - 3,44 (m, 1H), 3,06 - 3,20 (m, 2H), 2,96 (dd, *J* = 3,5, 11,3 Hz, 1H), 2,79 (dt, *J* = 3,5, 12,2 Hz, 1H), 2,42 - 2,48 (m, 1H-parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 19

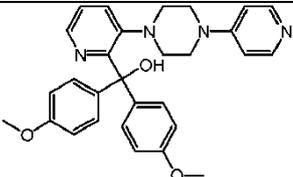
Preparación de		compuesto (68)
----------------	---	----------------

Se añadió cloruro de fenilmagnesio (0,89 mL, 1,60 mmoles) en gotas a una disolución de intermedio (10) (200 mg, 0,64 mmoles) en THF (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de NH₄Cl saturada, se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 0,25 g del producto en bruto. La purificación del producto en bruto se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (30 μm, Cartucho de 12 g, de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para proporcionar 0,125 g de un producto que se absorbió en DIPE, se filtró y se secó (60°C, vacío) para dar 0,102 g (38%) de compuesto (68).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 1,4, 4,6 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 8,04 (dd, *J* = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 4,6, 8,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 10H), 6,82 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,09 - 3,39 (m, 4H), 2,61 - 2,72 (m, 4H).

El compuesto (70) se preparó de forma análoga partiendo del compuesto (68) y bromuro de metilmagnesio. Rendimiento: 0,044 g (23%).

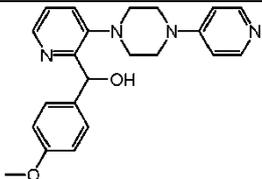
Ejemplo 20

Preparación de		compuesto (64)
----------------	---	----------------

Se añadió bromuro de 4-metoxifenilmagnesio, disolución 1M en THF (0,32 mL, 0,32 mmoles) en gotas a una disolución de intermedio (10) (100 mg, 0,32 mmoles) en THF (1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó 1 hora. Se añadió cantidad adicional de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio, disolución 1M en THF (0,32 mL, 0,32 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de NH₄Cl saturado, se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 0,15 g del producto en bruto. La purificación del producto en bruto se realizó por CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,1. Las fracciones puras se recogieron, se evaporaron hasta sequedad y el residuo se secó por congelación secó con acetonitrilo/agua 20/80 para dar 0,036 g (30%) de compuesto (64).

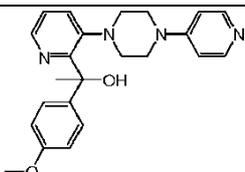
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,1, 4,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 8,02 (dd, *J* = 1,1, 8,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 4,6, 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,80 - 6,87 (m, 6H), 3,73 (s, 6H), 3,10 - 3,40 (m, 4H), 2,61 - 2,75 (m, 4H).

Ejemplo 21

Preparación de		compuesto (71)
----------------	---	----------------

Se añadió bromuro de 4-metoxifenilmagnesio, disolución 1M en THF (1,0 mL, 1,0 mmoles) en gotas a una disolución de intermedio (12) (0,26 g, 0,97 mmoles) en THF (3 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de NH₄Cl saturada, se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó y se evaporó hasta sequedad para dar 0,37 g de un producto en bruto. Se cristalizó a partir de EtOH caliente para dar la fracción 1 (0,14 g, 38%) y la fracción 2 (0,04 g, 11%). 0,066 g de la fracción 1 se purificaron por cromatografía rápida sobre gel de sílice (30 µm, Cartucho de 12 g, de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,5) para dar 0,045 g de compuesto (71).

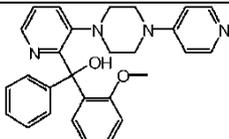
Ejemplo 22

Preparación de		compuesto (72)
----------------	---	----------------

Una mezcla de compuesto (71) (0,1 g, 0,266 mmoles) y MnO₂ (0,23 g, 2,66 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agitó 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite® y el filtrado se evaporó hasta sequedad (0,07 g). Una cantidad adicional de MnO₂ (0,12 g, 1,33 mmoles) se añadió a una disolución del producto en CH₂Cl₂ después se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite® y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar un producto en bruto (0,07 g). La purificación del producto en bruto se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (30 µm, Cartucho de 12 g, desde CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron, se evaporaron hasta sequedad para dar el producto A. Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,18 mL, 0,54 mmoles) en gotas a una disolución de producto A (0,167 g, 0,446 mmoles) en THF (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de NH₄Cl saturado, se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó desde EtOH para dar compuesto (72) (0,07 g, 40%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 4,7, 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,78 - 6,89 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,21 - 3,39 (m, 4H), 2,58 - 2,68 (m, 4H), 1,78 (s, 3H).

Ejemplo 23

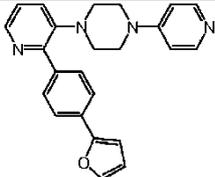
Preparación de		compuesto (76)
----------------	---	----------------

Bajo flujo de nitrógeno se añadió una disolución de KHMDS 0,7M en tolueno (52 mL, 36,4 mmoles) en gotas a una disolución de intermedio (1) (4,0 g, 14,6 mmoles) y cianuro de bencilo (3,34 mL, 29,1 mmoles) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente, después la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y a 120°C durante 18 horas después un flujo de aire se pasó a través de la mezcla de reacción durante 5 horas a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo dos veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua después salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (30 µm, Cartucho de 200 g, de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 93/7/0,7). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad proporcionando producto B. Se añadió bromuro de 2-metoxifenilmagnesio (0,70 mL, 0,70 mmoles) en gotas a una disolución de producto B (0,2 g, 0,58 mmoles) en DMF (2 mL) a -78°C, bajo flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 horas. Se añadió una disolución de NH₄Cl al 10% y CH₂Cl₂, la fase orgánica se separó (frita hidrófoba) y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (30 µm, Cartucho de 12 g, de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron hasta sequedad un producto que se cristalizó desde DIPE para dar el compuesto (76) (129 mg, 49%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 1,4, 4,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,93 (dd, *J* = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,15 - 7,36 (m, 5H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 6,66 - 6,78 (m, 2H), 3,10 - 3,45 (m, 7H-parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 2,64 - 2,92 (m, 4H).

45

Ejemplo 24

Preparación de		compuesto (56)
----------------	---	----------------

La reacción se realizó en atmósfera de nitrógeno. Una disolución de intermedio (1) (0,80 g, 2,912 mmoles) y pinacoléster de ácido 4-(fur-2-il)benzenoborónico (1,81 g, 6,7 mmoles) en disolución de carbonato de potasio 2M (2,91 mL, 5,823 mmoles) y DME (12 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,336 g, 0,291 mmoles), la mezcla se calentó a 100°C usando un microondas de modo único (Biotage initiator 60) con una potencia de salida que oscila de 0 a 400 W durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua y CH₂Cl₂, la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar 2,50 g de un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por LC preparativa en (SiOH irregular 20-45 µm 450 g MATREX), fase móvil (40% de heptano, 10% de MeOH (+10% de NH₄OH), 50% de AcOEt). Las fracciones buenas se recogen y el disolvente se evaporó para dar 0,78 g del compuesto esperado, este se trituró desde dietiléter, se filtró y se secó al vacío a 60°C, proporcionando 0,72 g (64%) de compuesto (56).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 8,08 (d, *J* = 8,51 Hz, 2H), 7,73 - 7,85 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 4,5, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,62 (dd, *J* = 1,6,3,2 Hz, 1H), 3,26 - 3,40 (m, 4H), 2,87 - 3,02 (m, 4H).

El compuesto (59) se preparó de forma análoga partiendo del intermedio (1) y ácido 4-bifenilborónico. Rendimiento: 0,093 g (33%).

El compuesto (60) se preparó de forma análoga partiendo del intermedio (1) y pinacoléster de ácido 4-(1-piperidinil)benzenoborónico. Rendimiento: 0,180 g (69%).

El compuesto (61) se preparó de forma análoga partiendo del intermedio (1) y ácido 4-ciclohexilbenzenoborónico. Rendimiento: 0,130 g (50%).

El compuesto (62) se preparó de forma análoga partiendo del intermedio (1) y ácido 4-(4-metoxifenil)benzenoborónico. Rendimiento: 0,169 g (61%).

El compuesto (63) se preparó de forma análoga partiendo del intermedio (1) y 2-[3-(2-furanil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Rendimiento: 0,016 g (6%).

El compuesto (65) se preparó de forma análoga partiendo del intermedio (1) y el intermedio (7). Rendimiento: 0,081 g (28%).

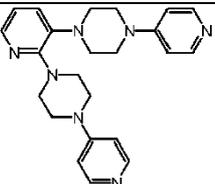
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 4,1, 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,24 - 3,41 (m, 4H), 3,0 - 2,89 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

El compuesto (66) se preparó de forma análoga partiendo del intermedio (1) y el intermedio (14). Rendimiento: 0,024 g (12%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (dd, *J* = 1,3, 4,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 4,4, 8,20 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,36 - 3,31 (m, 4H), 2,92 - 2,98 (m, 4H).

El compuesto (67) se preparó de forma análoga partiendo del intermedio (1) y 1-metil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1*H*-pirazol. Rendimiento: 0,013 g (10%).

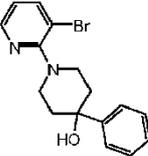
Ejemplo 26

Preparación de		compuesto (69)
----------------	---	----------------

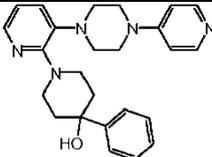
La reacción se hizo en atmósfera de nitrógeno. Una mezcla de intermedio (16) (250 mg, 0,783 mmoles), 1-(4-piridil)piperazina (153,4 mg, 0,94 mmoles), *tert*-butóxido sódico (105,37 mg, 1,096 mmoles) en tolueno (4 mL) se purgó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (30,2 mg, 0,0522 mmoles) después tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (17,9 mg, 0,0196 mmoles) en una porción a temperatura ambiente en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, la mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite®, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: irregular 15-40 µm 30 g Merck), fase móvil: 0,5% de NH₄OH, 93% de CH₂Cl₂, 7% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,115 g del compuesto deseado. El producto esperado se cristalizó desde DIPE, se filtró y se secó al vacío a 60°C para proporcionar 0,098 g (31%) de compuesto (69).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 - 8,25 (m, 4H), 7,93 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 3,9, 7,7 Hz, 1H), 6,83 - 6,93 (m, 4H), 3,42 - 3,57 (m, 12H), 3,24 - 3,12 (m, 4H).

Ejemplo 27

a) Preparación de		intermedio (17)
-------------------	---	-----------------

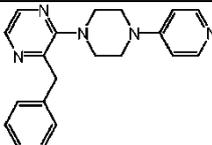
Una disolución de 3-bromo-2-cloropiridina (0,6 g, 3,12 mmoles), 4-hidroxi-4-fenilpiperidina (1,66 g, 9,35 mmoles) y carbonato de potasio (1,72 g, 12,47 mmoles) en CH₃CN (8 mL) se agitó y se calentó a 80°C durante 18 horas. La disolución se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se añadió CH₂Cl₂ y el precipitado se filtró, se lavó con DIPE y se secó al vacío a 60°C proporcionando 801 mg de intermedio (17) (insoluble) como un polvo beis. La purificación del filtrado se realizó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (40 g, Heptano/EtOAc de 98/2 a 85/15). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar intermedio (17) como un aceite incoloro (0,104 g, 10%).

Preparación de		compuesto (73)
----------------	---	----------------

Una mezcla de intermedio (17) (0,104 g, 0,31 mmoles), 1-(4-piridil)piperazina (0,061 g, 0,37 mmoles), *tert*-butóxido sódico (0,042 g, 0,44 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantenos (0,009 g, 0,016 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,007 g, 0,0078 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se calentó a 100°C durante 18 horas. La disolución se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, la mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite®, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: sílice en bruto esférica 5 µm 150x30,0 mm), fase móvil: gradiente de 0,3% de NH₄OH, 97% de CH₂Cl₂, 3% de MeOH a 1,3% de NH₄OH, 87% de CH₂Cl₂, 13% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se eliminó para dar 0,01 g del compuesto deseado. Se secó por congelación con acetonitrilo/agua 20/80 para dar el compuesto (73) como un polvo blanco (0,010 g, 8%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,87 - 6,92 (m, 3H), 4,98 (s a, 1H), 4,03 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 4H), 3,15 - 3,22 (m, 4H), 3,11 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,04 (dt, *J* = 4,1, 12,0 Hz, 2H), 1,75 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H).

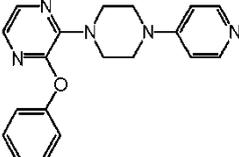
Ejemplo 28

Preparación de		compuesto (53)
----------------	---	----------------

Se burbujeó nitrógeno durante 5 minutos a través de una disolución de intermedio (18) (350 mg, 1,27 mmoles), disolución de bromuro de bencilzinc 0,5 M en tetrahidrofurano (7,6 mL, 3,8 mmoles) en THF (10 mL). Se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (210 mg, 0,254 mmoles) y el tapón se selló y la mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con agua, salmuera se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar 200 mg de un producto en bruto. Se purificó por LC preparativa en (sílice Stability 5 µm 150x30,0 mm), fase móvil (gradiente de 0% de NH₄OH, 100% de CH₂Cl₂, 0% de MeOH a 0,8% de NH₄OH, 92% de CH₂Cl₂, 8% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto (53) (0,048 g, 11%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 - 8,25 (m, 4H), 7,16 - 7,33 (m, 5H), 6,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,42 - 3,50 (m, 4H), 3,18 - 3,25 (m, 4H).

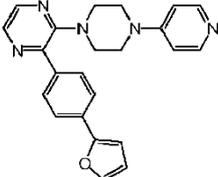
Ejemplo 29

Preparación de		compuesto (54)
----------------	---	----------------

Una mezcla de intermedio (18) (1 g, 3,627 mmoles), fenol (0,512 g, 5,44 mmoles), K₂CO₃ (1 g, 7,253 mmoles) en DMF (15 mL) se agitó a 80°C 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó en MgSO₄, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1,2 g de un producto en bruto. Se purificó por SFC aquiral en (ciano 6 µm 150x21,2 mm), fase móvil (0,3% de isopropilamina, 80% de CO₂, 20% de MeOH), para proporcionar 0,160 g del compuesto deseado. Este compuesto se trituró desde dietiléter, se filtró y se secó al vacío a 60°C, proporcionando 0,148 g (12%) de compuesto (54).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,65 - 3,73 (m, 4H), 3,45 - 3,53 (m, 4H).

Ejemplo 30

Preparación de		compuesto (55)
----------------	---	----------------

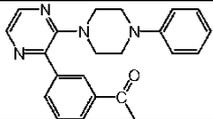
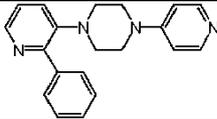
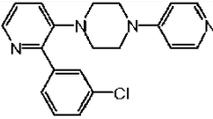
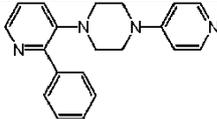
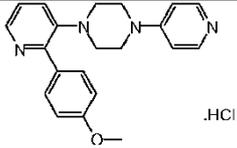
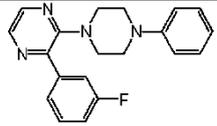
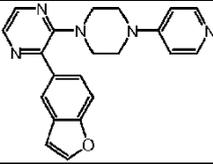
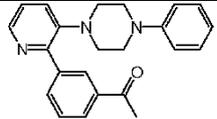
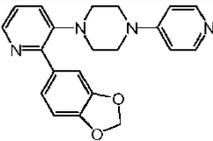
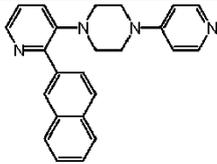
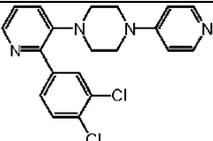
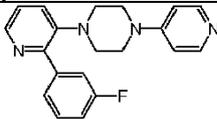
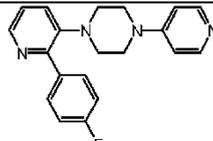
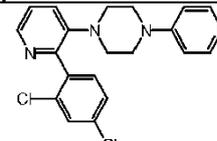
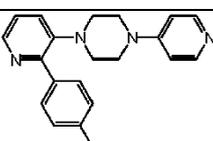
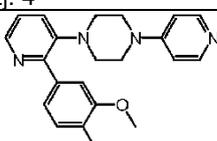
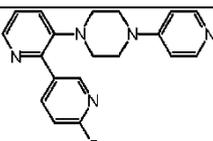
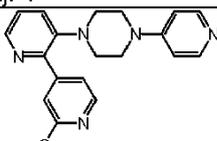
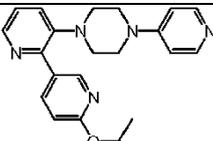
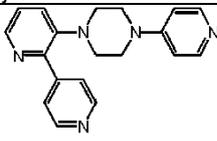
A una disolución de intermedio (18) (170 mg, 0,62 mmoles) en DME (3 mL) se añadió 2-(4-(2-furanil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (174 mg, 0,64 mmoles) y disolución de carbonato de potasio 2M (0,7 mL, 1,3 mmoles) la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg, 0,006 mmoles) y la mezcla se calentó a 100°C usando un microondas de modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscila de 0 a 400 W durante 40 minutos. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar 220 mg de un producto en bruto.

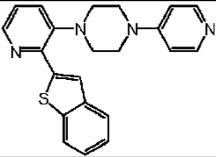
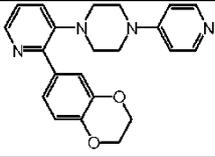
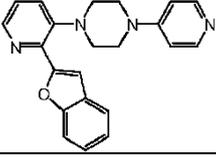
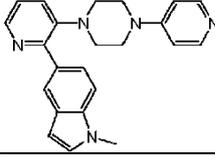
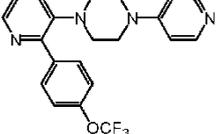
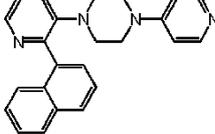
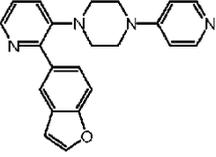
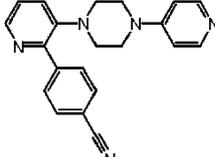
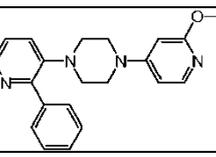
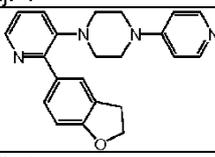
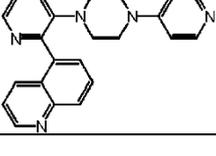
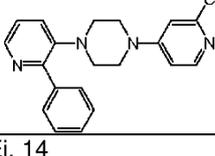
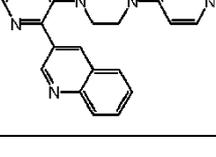
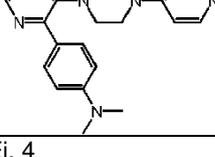
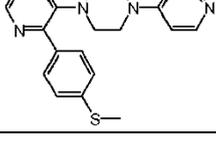
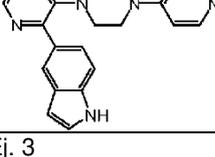
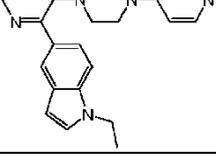
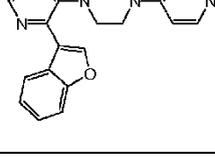
El producto en bruto se purificó por LC preparativa en (Sílice Stability 5 µm 150x30,0 mm), fase móvil (gradiente de 0,2% de NH₄OH, 2% de MeOH, 98% de CH₂Cl₂ a 0,8% de NH₄OH, 8% de MeOH, 92% de CH₂Cl₂). Las fracciones puras se recogieron, el disolvente se evaporó y el producto resultante se cristalizó desde dietiléter, se filtró y se secó para dar (0,026 g, 11%) de compuesto (55).

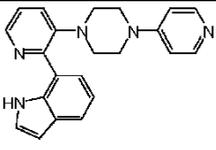
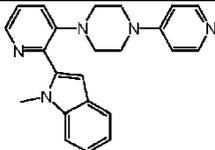
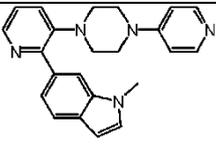
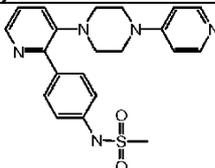
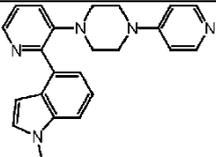
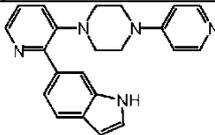
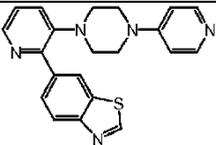
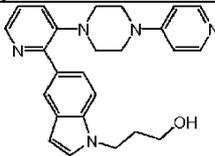
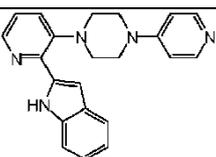
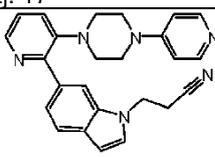
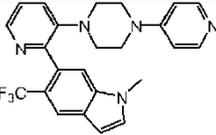
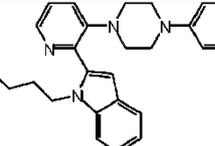
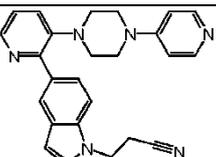
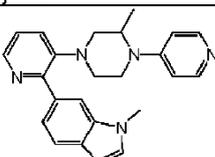
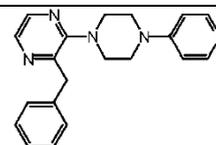
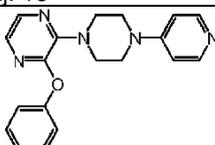
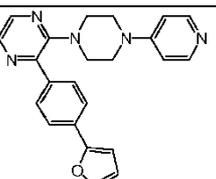
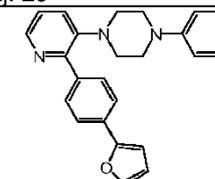
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,64 (dd, *J* = 1,1, 3,2 Hz, 1H), 3,35 - 3,41 (m, 4H), 3,22-3,28 (m, 4H).

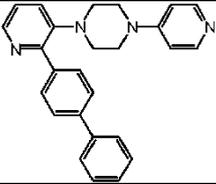
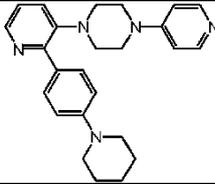
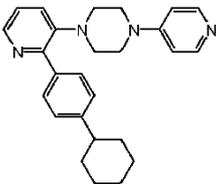
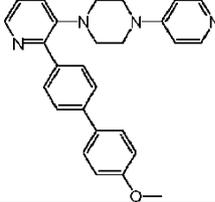
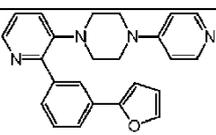
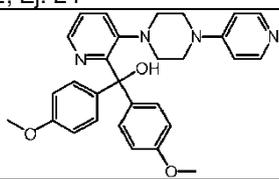
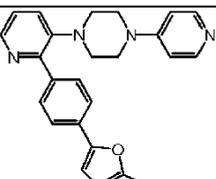
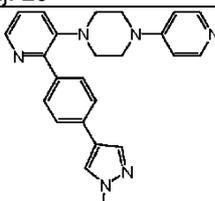
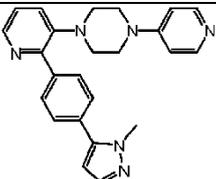
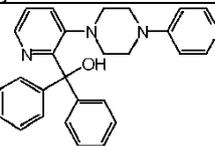
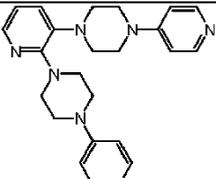
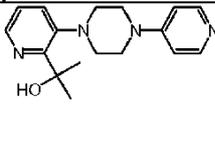
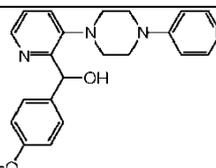
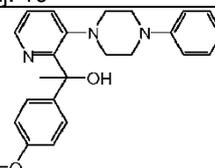
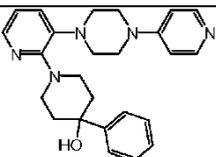
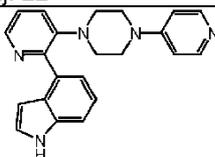
La Tabla A-1 enumera los compuestos que se prepararon según uno de los Ejemplos anteriores.

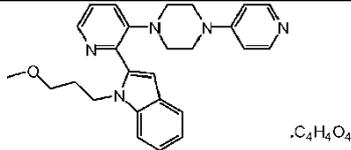
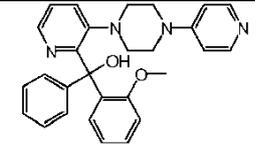
Tabla A-1

	
Co. Núm. 1; Ej. 1	Co. Núm. 2; Ej. 4
	
Co. Núm. 3; Ej. 4	Co. Núm. 4; Ej. 4
	
Co. Núm. 5; Ej. 4	Co. Núm. 6; Ej.2
	
Co. Núm. 7; Ej. 2	Co. Núm. 8; Ej. 4
	
Co. Núm. 9; Ej. 4	Co. Núm. 10; Ej. 5
	
Co. Núm. 11; Ej. 4	Co. Núm. 12; Ej. 4
	
Co. Núm. 13; Ej. 4	Co. Núm. 14; Ej. 4
	
Co. Núm. 15; Ej. 4	Co. Núm. 16; Ej. 4
	
Co. Núm. 17; Ej. 4	Co. Núm. 18; Ej. 4
	

Co. Núm. 19; Ej. 4	Co. Núm. 20; Ej. 4
	
Co. Núm. 21; Ej. 4	Co. Núm. 22; Ej. 4
	
Co. Núm. 23; Ej. 5	Co. Núm. 24; Ej. 5
	
Co. Núm. 25; Ej. 4	Co. Núm. 26; Ej. 5
	
Co. Núm. 27; Ej. 4	Co. Núm. 28; Ej. 4
	
Co. Núm. 29; Ej. 14	Co. Núm. 30; Ej. 4
	
Co. Núm. 31; Ej. 4	Co. Núm. 32; Ej. 14
	
Co. Núm. 33; Ej. 4	Co. Núm. 34; Ej. 4
	
Co. Núm. 35; Ej. 4	Co. Núm. 36; Ej. 3
	
Co. Núm. 37; Ej. 16	Co. Núm. 38; Ej. 4

	
Co. Núm. 39; Ej. 4	Co. Núm. 40; Ej. 4
	
Co. Núm. 41; Ej. 5	Co. Núm. 42; Ej. 4
	
Co. Núm. 43; Ej. 15	Co. Núm. 44; Ej. 6
	
Co. Núm. 45; Ej. 4	Co. Núm. 46; Ej. 17
	
Co. Núm. 47; Ej. 11	Co. Núm. 48; Ej. 8
	
Co. Núm. 49; Ej. 10	Co. Núm. 50; Ej. 12
	
Co. Núm. 51; Ej. 9	Co. Núm. 52; Ej. 18
	
Co. Núm. 53; Ej. 28	Co. Núm. 54; Ej. 29
	
Co. Núm. 55; Ej. 30	Co. Núm. 56; Ej. 24

	
Co. Núm. 59; Ej. 24	Co. Núm. 60; Ej. 24
	
Co. Núm. 61; Ej. 24	Co. Núm. 62; Ej. 24
	
Co. Núm. 63; Ej. 24	Co. Núm. 64; Ej. 20
	
Co. Núm. 65; Ej. 25	Co. Núm. 66; Ej. 24
	
Co. Núm. 67; Ej. 24	Co. Núm. 68; Ej. 19
	
Co. Núm. 69; Ej. 26	Co. Núm. 70; Ej. 19
	
Co. Núm. 71; Ej. 21	Co. Núm. 72; Ej. 22
	
Co. Núm. 73; Ej. 27	Co. Núm. 74; Ej. 7

 <chem>C4H4O4</chem>	
Co. Núm. 75; Ej. 13 .C ₄ H ₄ O ₄ : sal de fumarato	Co. Núm. 76; Ej. 23

B. Parte analítica

B.1. LC-MS Procedimiento general 1

Procedimiento general

- 5 La medida de Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se realizó usando una bomba LC, una matriz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos. Si fuera necesario, se incluirían detectores adicionales (véase la tabla de métodos posterior).

10 El flujo desde la columna se llevó al espectrómetro de masas (MS) que estaba configurado con una fuente iónica a presión atmosférica. Está dentro del conocimiento del experto el fijar los parámetros de ajuste (p.ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software apropiado.

15 Los compuestos se describen mediante sus tiempos de retención experimentales (R_t) e iones. Si no se especifican diferentemente en la tabla de datos, el ión molecular presentado corresponde al $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En el caso que el compuesto no fuera directamente ionizable el tipo de aducto se especifica (es decir $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc...). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl...), el valor presentado es el obtenido para la masa de isótopo más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que se asocian normalmente con el método usado.

En adelante, "SQD" significa Detector cuadrupolo sencillo, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido de etilsiloxano/sílice en puente, "HSS" Sílice de alta resistencia, "DAD" Detector de matriz de diodos.

- 20 Tabla B-1: Códigos del método LCMS (flujo expresado en mL/min; temperatura de columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo	Tiempo de ejecución
				Columna T	
Waters: Acquity UPLC®-DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1x100 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 mM / 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84,2% de A durante 0,49 min, a 10,5% de A en 2,18 min, retenido durante 1,94 min, vuelve a 84,2% de AB en 0,73 min, retenido durante 0,73 min.	0,343	6,2
				40	
Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD 2	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1x100 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 mM / 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84,2% de A durante 0,49 min, a 10,5% de A en 1,81 min, mantenido durante 2,31 min, vuelve a 84,2% de A en 0,73 min, mantenido durante 0,73 min.	0,343	6,1
				40	

B.2. Puntos de fusión

25 Para un número de compuestos, los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con aparato DSC usando un gradiente de temperatura de 10°C/minuto.

Para un número de compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con una placa caliente de Kofler, que consiste en una placa caliente con gradiente de temperatura lineal, un puntero deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

Tabla B-2: Datos de LC/MS y puntos de fusión

Co. Núm.	R_t	(MH ⁺)	Procedimiento de LC-MS	pf. (°C) (DSC)	PF. (°C) Kofler
1	3,32	359	1	172,56°C (25°C a 250°C/10°Cmin)	-
2	2,25	317	1	204,15°C (25°C a 250°C/10°Cmin)	203°C
3	2,58	351	1	-	-
4	2,26	347	1	-	216°C

ES 2 724 577 T3

Co. Núm.	R _f	(MH+)	Procedimiento de LC-MS	pf. (°C) (DSC)	PF. (°C) Kofler
5	2,26	347	1	-	
6	3,61	335	1	139,51°C (25°C a 200°C/10°Cmin)	186°C
7	2,42	358	1	-	
8	3,26	358	1	175,94°C (25°C a 220°C/10°Cmin)	176°C
9	2,22	361	1	187,80 °C (25°C a 250°C/10°Cmin)	188°C
10	2,64	367	1	162,05°C (25°C a 250°C/10°Cmin)	162°C
11	2,86	385	1	159,50°C (25°C a 250°C/10°Cmin)	159°C
12	2,35	335	1	184,88°C (25°C a 220°C/10°Cmin)	184°C
13	2,33	335	1	173,62°C (25°C a 220°C/10°Cmin)	-
14	2,59	385	1	-	-
15	2,56	351	1	-	-
16	2,09	377	1	-	-
17	2,01	348	1	-	138°C
18	1,98	348	1	-	-
19	2,43	376	1	-	-
20	1,64	318	1	-	166°C
21	2,89	373	1	-	224°C
22	2,21	375	1	-	88°C
23	2,43	357	1	-	252°C
24	2,38	370	1	-	197°C
25	2,76	401	1	-	176°C
26	2,44	367	1	-	90°C
27	2,36	357	1	-	192°C
28	2,77	342	2	-	-
29	3,58	347	2	-	-
30	2,81	359	2	-	200°C
31	1,83	368	1	-	96°C
32	2,94	351	1	-	122°C
33	2,13	368	1	-	182°C
35	2,48	363	1	-	160°C
36	2,11	356	1	-	252°C
37	2,47	384	1	-	110°C
38	2,63	357	1	-	210°C
39	2,28	356	1	-	162°C
40	2,46	370	1	-	-
41	2,34	370	1	174,57°C (25°C a 300°C/10°Cmin)	-
42	1,9	410	1	-	248°C
43	2,22	370	1	-	170°C
44	2,15	356	1	-	195°C
45	2,03	374	1	-	196°C
46	2,05	414	1	-	110°C
49	2,52	438	1	-	120°C
50	2,21	414	1	-	110°C
52	2,46	384	1	-	-
53	2,4	332	1	-	-
54	2,46	334	1	-	130°C
55	2,75	384	1	153,75°C (25°C a 200°C/10°Cmin)	-
56	2,66	383	1	224,32°C (25°C a 350°C/10°Cmin)	224°C
59	2,87	393	1	-	98°C
60	2,79	400	1	-	92°C
61	3,35	399	1	-	-
62	2,77	423	1	-	178°C
63	2,6	383	1	-	-
64	2,59	483	1	-	-
65	2,82	397	1	-	230°C
66	2,09	397	1	-	-
67	2,15	397	1	-	-
68	2,67	423	1	-	260°C
69	1,81	402	1	-	186°C
70	1,59	299	1	-	163°C
71	2,09	377	1	-	-

Co. Núm.	R _f	(MH+)	Procedimiento de LC-MS	pf. (°C) (DSC)	PF. (°C) Kofler
72	2,28	391	1	-	-
73	2,36	416	1	-	-
74	2,01	356	1	-	262°C
75	2,59	428	1	-	168°C
76	2,57	453	1	-	-

C. Ejemplos farmacológicos

C.1. Actividad antiviral

5 Se llenaron platos negros de microtitulado de fondo claro de 384 pocillos (Corning, Ámsterdam, Los Países Bajos) por medio de eyección de gotas acústicas usando el Manipulador de líquidos por eco (echo liquid handler) (Labcyte, Sunnyvale, California). Se transfirieron 200 nL de disoluciones madre de compuesto (100% de DMSO) a placas de ensayo. Se hicieron 9 series de cuatro diluciones de compuesto, creando por cuadrante la misma concentración de compuesto. El ensayo se inició añadiendo 10 µL de medio de cultivo a cada pocillo (medio RPMI sin rojo fenol, FBS

10 diluido en medio de cultivo a los platos. El virus rgRSV224 es un virus diseñado por ingeniería genética que incluye un gen GFP adicional (Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection; Journal of virology (2000), 74(22), 10508-13) y estaban autorizadas internamente desde el NIH (Bethesda, MD, EE.UU.). Finalmente, se pusieron en platos 20 µL de una suspensión de

15 células HeLa (3.000 células/pocillo). Se incluyeron medio, controles infectados con virus y simulados en cada prueba. Los pocillos contienen 0,05% de DMSO por volumen. Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Tres días después de la exposición al virus, se cuantificó la replicación vírica midiendo la expresión de GFP en las células mediante un microscopio láser MSM desarrollado internamente (Tibotec, Beersse, Bélgica). La

20 EC₅₀ se define como la concentración inhibitoria al 50% para la expresión de GFP. En paralelo, los compuestos se incubaron durante tres días en un conjunto de placas blancas de microtitulación de 384 pocillos (Corning) y la citotoxicidad de compuestos en células HeLa se determinó midiendo el contenido de ATP de las células usando el kit ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Bélgica) según las instrucciones del fabricante. La CC₅₀ se definió como la concentración al 50% para la citotoxicidad.

Tabla C-1: datos antivirales

Co. Núm.	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	Co. Núm.	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
1	6,02	5,64	36	7,1	4,35
2	6,22	5,95	37	7,51	4,66
3	6,26	<4	38	6,88	4,35
4	6,38	<4,01	39	6,07	4,26
5	6,37	<4	40	7,6	4,27
6	6,24	<4	41	7,94	4,31
7	6,06	<4,01	42	6,3	<4
8	6,19	<4	43	7,52	4,34
9	6,16	<4	44	7,49	4,27
10	7,1	4,4	45	6,81	<4
11	6,57	4,55	46	6,83	4,28
12	6,06	<4	48	6,78	<4
13	6,22	<4,05	49	7,17	4,12
14	6,73	4,39	50	8,18	<4
15	6,51	6,05	51	7,13	4,26
16	6,01	<4	52	7,87	4,35
17	6,36	<4,01	53	5,47	4,12
18	6,08	<4,01	54	4,97	4,06
19	6,28	4,72	55	6,1	4,44
20	6,06	<4	56	7,02	4,71
21	6,69	4,98	59	6,28	4,97
22	6,27	6,4	60	6,45	4,64
23	7,23	<4,3	61	6,08	5,46
24	7,14	4,33	62	6,59	4,94
25	6,06	4,48	63	6,79	4,25
26	7,07	5,13	64	7,3	<4,03
27	6,87	4,13	65	6,72	4,96
28	6,23	<4	66	6,03	4,15
29	6,91	6,59	67	6,39	4,01

Co. Núm.	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	Co. Núm.	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
30	6,22	5,77	68	7,6	<4,6
31	6,14	<4,01	69	6,03	4,39
32	6,98	6,87	70	4,72	<4
33	6,66	<4	71	4,40	<4
34	6,53	4,13	72	6,28	<4
35	6,93	4,34	73	6,20	4,2

D. Ejemplos de composición proféticos

5 “Ingrediente activo” como se usa a lo largo de estos ejemplos se refiere a un compuesto final de la Fórmula (I’), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas y los tautómeros del mismo.

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

D.1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	para 200 mg

10 En este ejemplo, el ingrediente activo puede sustituirse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular mediante la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

D.2. Suspensión

15 Una suspensión acuosa se prepara para administración oral de manera que cada 1 mililitro contiene 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua alrededor de 1 ml.

D.3. Inyectable

Una composición parenteral se prepara agitando 1,5% en peso de ingrediente activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

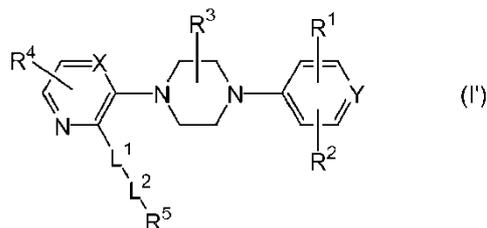
D.4. Pomada

Ingrediente activo	5 a 1000 mg
Alcohol de estearilo	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina	15 g
agua	para 100 g

20 En este ejemplo, el ingrediente activo puede sustituirse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I')



Que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que

- 5 X e Y se seleccionan cada uno independientemente de CR⁶ o N, en el que R⁶ es hidrógeno;
 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;
 R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R⁴ es hidrógeno;
- 10 L¹ es un enlace directo; oxígeno; alcanodiilo C₁₋₄; o alcanodiilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, fenilo o fenilo sustituido con alquiloxi C₁₋₄;
 L² es un enlace directo, fenilo, piperazina, o piperazina sustituido con hidroxilo; y
 R⁵ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroalquilo, arilo o heteroarilo;
- En el que heteroalquilo es piperidinilo;
- 15 Arilo es fenilo, o naftalenilo; en el que cada arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄ tio, polihaloalquilo C₁₋₄, polihaloalquiloxi C₁₋₄, ciano, di(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄ carbonilo, o alquil C₁₋₄ (SO₂)-NH-;
- Heteroarilo es furanilo, piridinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 1-benzotiofenilo, 1-benzopirazolilo, 1,3-benzotiazolilo o quinolinilo;
- 20 En el que cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, o polihaloalquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄ oxialquilo C₁₋₄;
- O una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según la reivindicación 1.
- 25 3. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 2 en el que una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según la reivindicación 1 está mezclada íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Un compuesto según la reivindicación 1 para usar como una medicina.
- 30 5. Un compuesto según la reivindicación 1, o una composición farmacéutica según la reivindicación 2 para usar en el tratamiento de una infección vírica sincitial respiratoria.