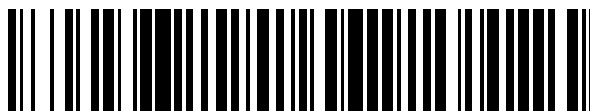


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 498**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 213/61** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2015 PCT/US2015/015622**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15126726**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2015 E 15709381 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3107908**

54 Título: **Derivados del ácido piridin-3-il acético como inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

**20.02.2014 US 201461942207 P**  
**11.02.2015 US 201514619438**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.11.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NAIDU, B. NARASIMHULU;**  
**PATEL, MANOJ;**  
**ROMINE, JEFFREY LEE;**  
**ST. LAURENT, DENIS R.;**  
**WANG, TAO;**  
**ZHANG, ZHONGXING y**  
**KADOW, JOHN F.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 729 498 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

Derivados del ácido piridin-3-il acético como inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana

### Antecedentes de la invención

5 La descripción se refiere, en general, a compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La descripción proporciona nuevos inhibidores del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos para usar estos compuestos en el tratamiento de la infección por VIH.

10 El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad mortal caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario y la incapacidad de combatir infecciones oportunistas potencialmente letales. Las estadísticas recientes indican que aproximadamente 35,3 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el virus (UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, 2013). Además de la gran cantidad de personas ya infectadas, el virus continúa propagándose. Las estimaciones de 2013 apuntan a cerca de 3,4 millones de nuevas infecciones solo en ese año. En el mismo año, hubo aproximadamente 1,6 millones de muertes asociadas con el VIH y el SIDA.

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

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

25 Desafortunadamente, no todos los pacientes responden y en un gran número esta terapia fracasa. De hecho, los estudios iniciales sugieren que aproximadamente en el 30-50 % de los pacientes finalmente fracasa al menos un fármaco en la combinación supresora. El fracaso del tratamiento en la mayoría de los casos es causado por la aparición de resistencia viral. La resistencia viral, a su vez, es causada por la tasa de replicación del VIH-1 durante el curso de la infección combinada con la tasa de mutación viral relativamente alta asociada con la polimerasa viral y la falta de adherencia de los individuos infectados por el VIH al tomar sus medicamentos prescritos. Claramente, existe la necesidad de nuevos agentes antivirales, preferentemente con actividad contra virus ya resistentes a los fármacos aprobados actualmente. Otros factores importantes incluyen una mejor seguridad y un régimen de dosificación más conveniente que muchos de los fármacos aprobados actualmente.

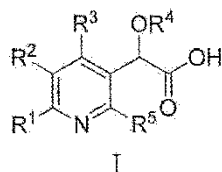
30 Se han descrito compuestos que inhiben la replicación del VIH. Véanse los documentos WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289, WO2009062308, WO2010130034, WO2010130842, WO2011015641, WO2011076765, WO2012033735, WO2013123148, WO2013134113, WO2014164467, WO2012140243 y WO2014159959.

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

### 50 Descripción de la invención

La invención abarca compuestos de fórmula I incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas, procedimientos para preparar estos compuestos y su uso para inhibir la integrasa del VIH y tratar a los infectados con VIH o SIDA.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I



en donde:

R<sup>1</sup> es alquilo;

- 5 R<sup>2</sup> es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre hidroxilo, alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)O y (Ar<sup>1</sup>)alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)(alcoxi)alcoxi, y también está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

- 10 R<sup>3</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alqueno, alcoxi, haloalcoxi, CON(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), fenilo, bencilo o (alquil)oxadiazolilo;

R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo;

R<sup>5</sup> es alquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo; y

- 15 Ar<sup>1</sup> es fenilo, naftilo, pirrolo, furano, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo y bencilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en donde:

- 20 R<sup>1</sup> es alquilo;

R<sup>2</sup> es fenilo o piridinilo y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)O y (Ar<sup>1</sup>)alcoxi, y también está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

- 25 R<sup>3</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo;

R<sup>5</sup> es alquilo; y

Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en donde R<sup>1</sup> es alquilo; R<sup>2</sup> es fenilo o piridinilo y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)O o (Ar<sup>1</sup>)alcoxi, y también está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; R<sup>3</sup> es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo; R<sup>4</sup> es alquilo; R<sup>5</sup> es alquilo; y Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en donde R<sup>2</sup> es fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre hidroxilo, alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)O y (Ar<sup>1</sup>)alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)(alcoxi)alcoxi, y también está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

- 40 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en donde R<sup>2</sup> es fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)O o (Ar<sup>1</sup>)alcoxi, y también está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

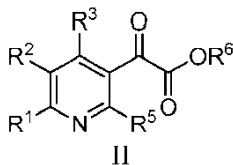
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en donde R<sup>2</sup> es piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre hidroxilo, alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)O y (Ar<sup>1</sup>)alcoxi,

(Ar<sup>1</sup>)(alcoxi)alcoxi, y también está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en donde R<sup>3</sup> es piperidinilo, sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alqueno, alcoxi, haloalcoxi, CON(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), fenilo, bencilo o (alquil)oxadiazolilo.

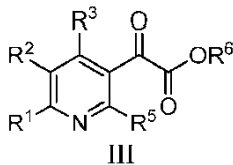
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en donde R<sup>3</sup> es piperidinilo, disustituido geminalmente en la posición 4 con 2 sustituyentes seleccionados de entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alqueno, alcoxi, haloalcoxi, CON(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), fenilo, bencilo o (alquil)oxadiazolilo.

También se describe un compuesto de fórmula II



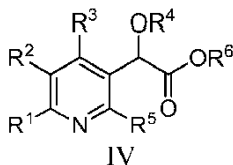
en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>2</sup> es halo; R<sup>3</sup> es halo; R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo; y R<sup>6</sup> es alquilo.

También se describe un compuesto de fórmula III



en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>2</sup> es halo; R<sup>3</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ciano y haloalcoxi; R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo; y R<sup>6</sup> es alquilo.

También se describe un compuesto de fórmula IV



en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>2</sup> es halo; R<sup>3</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ciano y haloalcoxi; R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo; y R<sup>6</sup> es alquilo.

Para un compuesto de fórmula I, el alcance de cualquier ejemplo de un sustituyente variable, incluyendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y Ar<sup>1</sup> se puede usar independientemente con el alcance de cualquier otro ejemplo de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos, siempre que se incluyan en las reivindicaciones.

A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. «Alquilo» significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. «Alqueno» significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. «Alquino» significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un triple enlace. «Cicloalquilo» significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. «Cicloalqueno» significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 4 a 7 carbonos. «Halo» significa flúor, cloro, bromo o yodo. «Haloalquilo» y «haloalcoxi» incluyen todos los isómeros halogenados desde monohalo hasta perhalo. «Aro» incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los términos con un resto hidrocarbonado (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la parte de hidrocarburo. Los términos entre paréntesis y entre múltiples paréntesis están destinados a aclarar las relaciones de unión con los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido adicionalmente con el sustituyente R.

La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que las contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y, como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden prepararse según técnicas orgánicas comunes empleando reactivos disponibles en el mercado. Algunas

formas de sales aniónicas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, incluyendo enantiómeros y diastereómeros. Los procedimientos de fabricación y separación de estereoisómeros son conocidos en la técnica. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

- La invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse, generalmente, mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera. Dichos compuestos pueden tener una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

### Procedimientos biológicos

- Inhibición de la replicación del VIH:* se construyó un clon proviral NL-RLuc recombinante en el que una sección del gen nef de NL4-3 se reemplazó con el gen de luciferasa de *Renilla*. Este virus es completamente infeccioso y puede sufrir múltiples ciclos de replicación en cultivos celulares. Además, el indicador luciferoso proporciona un procedimiento simple y fácil para cuantificar la extensión del crecimiento del virus y, en consecuencia, la actividad antiviral de los compuestos de ensayo. El plásmido pNLRLuc contiene el ADN proviral NL-RLuc clonado en pUC18 en el sitio *PvuII*. El virus NL-RLuc se preparó por transfección de células 293T con el plásmido pNLRLuc. Las transfecciones se realizaron usando el kit LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA) según el fabricante y el virus generado se tituló en células MT-2. Para los análisis de susceptibilidad, el virus titulado se usó para infectar células MT-2 en presencia de compuesto, y después de 5 días de incubación, las células se procesaron y se cuantificaron para el crecimiento del virus por la cantidad de luciferasa expresada. El medio de ensayo fue RPMI 1640 complementado con un 10 % de suero fetal bovino inactivado por calor (FBS), 100 unidades/ml de penicilina G/100 unidades/ml de estreptomycin, tampón HEPES 10 mM, pH 7,55 y L-glutamina 2 mM. Los resultados de al menos 2 experimentos se usaron para calcular los valores de  $\text{CE}_{50}$ . La luciferasa se cuantificó usando el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI). La susceptibilidad de los virus a los compuestos se determinó mediante incubación en presencia de diluciones sucesivas del compuesto. La concentración eficaz al 50 % ( $\text{CE}_{50}$ ) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación del efecto mediano en donde  $(\text{Fa}) = 1/[1+(\text{DE}_{50}/\text{concentración de fármaco})^m]$  (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. En *Techniques in HIV Research*. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press. 1990). Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo	$\text{CE}_{50}$ $\mu\text{M}$	Ejemplo	$\text{CE}_{50}$ $\mu\text{M}$
1	0,037	42	0,004
2	0,012	43	0,014
3	0,02	44	0,012
4	0,012	45	0,029
5	0,011	46	0,014
6	0,02	47	0,018
7	0,009	48	0,001
8	0,011	49	0,034
9	0,009	50	0,003
10	0,027	51	0,006
11	0,004	52	0,005
12	0,005	53	0,002
13	0,012	54	0,008
14	0,028	55	0,093
15	0,004	56	0,002

16	0,172	57	0,217
17	0,004	58	0,009
18	0,002	59	0,021
19	0,012	60	0,262
20	0,003	61	0,044
21	0,014	62	0,166
22	0,007	63	0,119
23	0,005	64	0,026
24	0,003	65	0,044
25	0,003	66	0,141
26	0,017	67	0,007
27	0,012	68	0,042
28	0,019	69	1,994
29	0,015	70	3,051
30	0,006	71	3,193
31	0,047	72	0,744
32	0,011	73	1,03
33	0,001	74	0,379
34	0,011	75	0,004
35	0,013	76	0,017
36	0,002	77	0,002
37	0,001	78	0,004
38	0,006	79	0,291
39	0,002	80	1,771
40	0,001	81	0,004
41	0,001	82	5,432

### Composición farmacéutica y procedimientos de uso

5 Los compuestos de esta invención inhiben la replicación del VIH. Por consiguiente, otra descripción de la invención es un procedimiento para tratar la infección por VIH en un paciente humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH.

10 Otra descripción de la invención es un procedimiento para tratar la infección por VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH nucleosídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleosídicos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH, inhibidores de la unión al VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o la maduración del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH.

15 Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleosídico.

20 Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleosídico se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleosídico.

Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleosídico se selecciona del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

- 5 Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el agente es un inhibidor de fusión del VIH.

- 10 Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el inhibidor de fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el agente es un inhibidor de la unión al VIH.

Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el agente es un inhibidor de CCR5.

Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el inhibidor de CCR5 se selecciona del grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427.857, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el agente es un inhibidor de la gemación o la maduración del VIH.

- 20 Descripción de la invención es un procedimiento en donde el inhibidor de la gemación o la maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra descripción de la invención es un procedimiento en donde el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

- 25 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH nucleosídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleosídicos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH, inhibidores de la unión al VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o la maduración del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleosídico.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de la transcriptasa del VIH se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleosídico.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleosídico se selecciona del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 40 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de fusión del VIH.

- 45 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la unión al VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de CCR5.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de CCR5 se selecciona del grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427.857, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

- 5 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la gemación o la maduración del VIH.

- 10 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de la gemación o la maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

- 15 «Combinación», «coadministración», «concurrente» y términos similares que se refieren a la administración de un compuesto de fórmula I con al menos un agente anti-VIH significa que los componentes son parte de una terapia antirretroviral o terapia antirretroviral altamente activa (HAART) de combinación, como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

«Terapéuticamente eficaz» significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio significativo para el paciente como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por VIH. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga viral, la restauración y preservación de la función inmunológica, la mejora de la calidad de vida y la reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH.

- 20 «Paciente» significa una persona infectada con el virus del VIH y adecuada para la terapia como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

«Tratamiento», «terapia», «régimen», «infección por VIH», «ARC», «SIDA» y términos relacionados se usan como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

- 25 Los compuestos de esta invención se dan generalmente como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que se necesita para proporcionar un beneficio significativo para el paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos conocidos convencionalmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes, incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se fabrican usando técnicas de formulación comunes, y los excipientes (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) convencionales se usan generalmente para las composiciones. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).
- 30

- 35 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. En general, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, esto es 0,25-1000 mg/unidad.

- 40 Las composiciones líquidas están habitualmente en intervalos de dosificación unitaria. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosis unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. En general, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, esto es 1-100 mg/ml.

- 45 La invención abarca todos los modos de administración convencionales; Se prefieren los procedimientos orales y parenterales. En general, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes antirretrovirales usados clínicamente. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por un médico que emplee un criterio médico sensato.

- 50 La invención también abarca los compuestos para su uso en procedimientos en los que el compuesto se administra en terapia de combinación. Es decir, el compuesto se puede usar junto con, pero por separado de, otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección por VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la unión al VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión de células al VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH nucleosídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleosídicos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la gemación y la maduración, inmunomoduladores y antiinfecciosos. En estos procedimientos de combinación, el compuesto de fórmula I generalmente se administrará en



una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día junto con otros agentes. Los otros agentes generalmente se administrarán en las cantidades usadas terapéuticamente. Sin embargo, el régimen de dosificación específico será determinado por un médico que emplee un criterio médico sensato.

### Procedimientos sintéticos

5 Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los de los siguientes esquemas y en la sección de realizaciones específicas. La numeración de la estructura y la numeración de las variables mostradas en los esquemas sintéticos son distintas de, y no deben confundirse con, la numeración de la estructura o variable en las reivindicaciones o el resto de la memoria descriptiva. Las variables en los esquemas solo pretenden ilustrar cómo preparar algunos de los compuestos de esta invención.

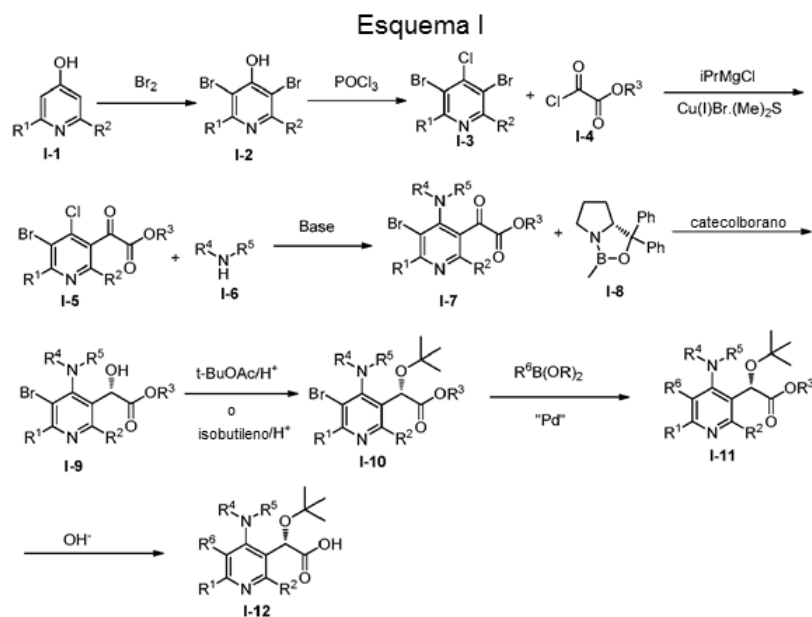
10 La descripción no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y los ejemplos deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y todos los cambios que entren dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones por lo tanto, están destinados a ser abarcados.

Las abreviaturas usadas en los esquemas y ejemplos generalmente siguen las convenciones usadas en la técnica.

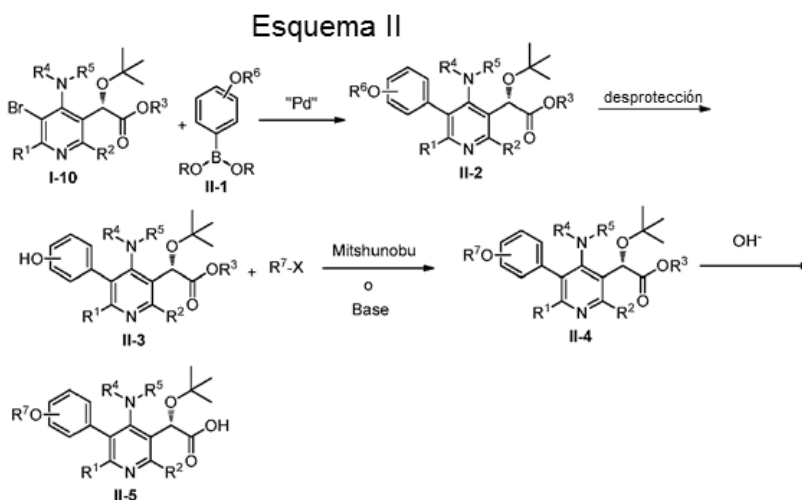
15 Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen a continuación: «KHMDS» para bis(trimetilsilil)amida de potasio; «DMF» para N,N-dimetilformamida; «HATU» para hexafluorofosfato de O-(t-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, «MeOH» para metanol; «Ar» para arilo; «TFA» para ácido trifluoroacético, «DMSO» para dimetilsulfóxido; «h» para horas; «ta» para la temperatura ambiente o «rt» para tiempo de retención (el contexto lo determinará); «min» para minutos; «EtOAc» para acetato de etilo; «THF» para tetrahidrofurano; «Et<sub>2</sub>O» para dietil éter; «DMAP» para 4-dimetilaminopiridina; «DCE» para 1,2-dicloroetano; «DCM» para diclorometano, «ACN» para acetonitrilo; «DME» para 1,2-dimetoxietano; «HOBt» para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; y «DIEA» para diisopropiletilamina.

25 Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: «1 x» para una vez, «2 x» para dos veces, «3 x» para tres veces, «°C» para grados Celsius, «eq» para equivalente o equivalentes, «g» para gramo o gramos, «mg» para miligramo o miligramos, «l» para litro o litros, «ml» para mililitro o mililitros, «μl» para microlitro o microlitros, «N» para normal, «M» para molar «mmol» para milimol o milimoles, «atm» para la atmósfera, «psi» para libras por pulgada cuadrada, «conc.» para concentrado, «sat» o «sat'd» para saturado, «MW» para el peso molecular, «pdf» para el punto de fusión, «ee» para el exceso enantiomérico, «MS» o «Espec. de Masa» para espectrometría de masas, «ESI» para espectroscopía de masas de ionización por electropulverización, «HR» para alta resolución, «HRMS» para espectrometría de masas de alta resolución, «LCMS» para espectrometría de masas por cromatografía líquida, «HPLC» para cromatografía líquida a alta presión, «prep.» para preparativa, «RP HPLC» para HPLC de fase inversa, «TLC» o «tlc» para cromatografía de capa fina, «RMN» para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, «<sup>1</sup>H» para protón, «δ» para delta, «s» para singlete, «d» para doblete, «t» para triplete, «c» para cuadruplete, «m» para multiplete, «an» para ancho, «Hz» para hertzio, y «α», «β», «R», «S», «E» y «Z» son designaciones estereoquímicas conocidas por los expertos en la técnica.

35 Algunos compuestos pueden sintetizarse a partir de un heterociclo **I-1** apropiadamente sustituido según el esquema **I**, los compuestos **I-1** y **I-6** están disponibles en el mercado o se sintetizan mediante reacciones bien conocidas en la técnica. El tratamiento del compuesto **I-1** con bromo proporcionó los intermedios de dibromo **I-2** que se convirtieron en la cloropiridina **I-3** al reaccionar con POCl<sub>3</sub>. El intermedio **I-3** se transformó convenientemente en el cetoéster **I-5** usando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo la reacción de **I-3** con el reactivo de Grignard en presencia de un complejo catalítico de bromuro de cobre (I) dimetilsulfuro seguido por 2-cloro-2-oxoacetato de alquilo. El acoplamiento de las aminas **1-5** con el intermedio **1-6** en presencia de una base orgánica tal como la base de Hunig proporcionó el intermedio **I-7**. El ácido de Lewis quiral tal como la reducción mediada por **I-8** del cetoéster **I-7** con catecolborano suministró el alcohol quiral **I-9**. La butilación terciaria del alcohol **I-9** en condiciones bien conocidas, incluyendo, pero sin limitación, acetato de butilo terciario y ácido perclórico, dio el intermedio **I-10**. Los intermedios **I-10** se transforman convenientemente en intermedios **I-11** usando condiciones bien conocidas en la técnica, incluyendo pero sin limitación el acoplamiento de Suzuki entre los intermedios **I-10** y R<sup>6</sup>B(OR)<sub>2</sub>. Los reactivos de acoplamiento de boronato o ácido borónico, bien conocidos en la técnica, están disponibles en el mercado o se preparan mediante reacciones bien conocidas por los expertos en la técnica. La hidrólisis del intermedio **I-11** usando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica proporcionó el ácido carboxílico **I-12**.

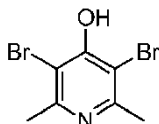


5 Los intermedios **I-10** se transforman convenientemente en intermedios **II-2** usando condiciones bien conocidas en la técnica, incluyendo pero sin limitación el acoplamiento de Suzuki entre los intermedios **I-10** y **II-1**. La escisión del grupo protector en **II-2** proporcionó fenol **II-3**. La alquilación del fenol **II-3** se logró mediante el uso de condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo pero sin limitación la reacción de Mitsunobu para proporcionar el intermedio **II-4**. La hidrólisis del intermedio **II-4** usando condiciones bien conocidas en la literatura proporcionó el ácido carboxílico **II-5**.



10 Los compuestos descritos en el presente documento se purificaron mediante los procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia mediante cromatografía en columna en fase normal sobre columna de gel de sílice usando el sistema disolvente apropiado descrito. Las purificaciones por HPLC preparativas mencionadas en esta sección de experimentación se llevaron a cabo mediante elución con gradiente en la columna Sunfire Prep C18 ODB (5 μm; 19 o 30 X 100 mm) o en la columna Waters Xbridge (5 μm; 19 o 30 X 100 mm) usando las siguientes fases móviles: fase móvil A: 9:1 H<sub>2</sub>O/acetonitrilo con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM y fase móvil B: A: 9:1 acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; o fase móvil A: 9:1 H<sub>2</sub>O/acetonitrilo con TFA al 0,1 % y fase móvil B: A: 9:1 acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con: TFA al 0,1 %; o fase móvil A: agua con NH<sub>4</sub>OAc 20 mM y fase móvil B: 95:5 MeOH/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OAc 20 mM.

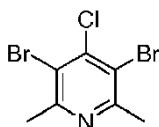
15



Un matraz R.B de 3 bocas equipado con agitador mecánico, embudo de adición y condensador se carga con 2,6-

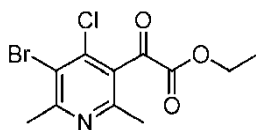
5 dimetilpiridin-4-ol (100 g, 812 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 ml) y MeOH (120 ml). A la solución de color marrón claro o tostado resultante se le añadió terc-BuNH<sub>2</sub> (176 ml, 1665 mmol), se enfrió en un baño de agua mantenido entre 5-10 °C (agua con hielo) y se le añadió gota a gota Br<sub>2</sub> (84 ml, 1624 mmol) durante 70 min. Después de que se completó la adición el baño frío se retiró y se agitó durante 1,5 h a ta. A continuación, la suspensión de color naranja claro se filtró y la torta del filtro se lavó con éter (250 ml) y se secó para dar bromhidrato de 3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol (280,75 g, 776 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (s an, 1H), 2,41 (s, 6H). LCMS (M+H) = 281,9.

10 *Procedimiento alternativo:* se añadió bromo (72,8 ml, 1,4 mol) mediante embudo de adición durante 60 min a una solución fría (baño de agua con hielo) agitada mecánicamente de 2,6-dimetilpiridin-4-ol (87 g, 706 mmol) y 4-metilmorfolina (156 ml, 1,4 mol) en diclorometano (1 l) y metanol (100 ml) y después se agitó durante 2 h a ta. Se añadió bromo adicional (~15 ml) basándose en la monitorización mediante LCMS. El producto se filtró, se lavó con éter, y se secó al vacío para dar 3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol, 176,8 g (88 %).

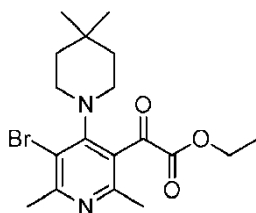


15 Un matraz de 500 ml se cargó con bromhidrato de 3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol sólido (94 g, 260 mmol) y se añadió POCl<sub>3</sub> (150 ml, 1609 mmol). A esta suspensión de color blanco se le añadió N,N-dimetilanilina (39,5 ml, 312 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C (temperatura del baño de aceite). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el residuo de color marrón se recogió en tolueno (100 ml) y se concentró para eliminar cualquier POCl<sub>3</sub> sin reaccionar. A continuación, el residuo se trató con hielo (250 g) durante 30 min y se neutralizó cuidadosamente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>/C), se filtraron, se concentraron para dar una suspensión que se disolvió en éter (500 ml), se filtró a través de un tapón de gel de sílice. La almohadilla de gel de sílice se lavó con 1:1 Éter/Hex (1,5 l). El filtrado se concentró para dar una suspensión de color blanco que se trituró con hexanos (200 ml) y se dejó en el congelador (-10 °C, 2 h). El líquido se decantó y los sólidos se aclararon con hexanos fríos (4 x 50 ml) y se secaron durante una noche en alto vacío (requerido para eliminar la dimetilanilina) para dar 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina (49,2 g, 164 mmol, 63,3 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. El disolvente decantado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 1 l de cada uno de los hexanos, 0,5, 1, 2 y 5 % de EtOAc/Hex para dar 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina adicional (18,763 g, 62,7 mmol, 24,13 % de rendimiento) como un sólido amarillo verdoso. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,59 (s, 6H). LCMS (M+H) = 300,0.

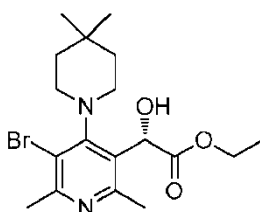
30 *Procedimiento alternativo:* se añadió trietilamina (28,8 ml, 206 mmol) a una solución purgada con nitrógeno de 3,5-dibromo-2,6-dimetilpiridin-4-ol (58 g, 206 mmol) y oxocloruro de fósforo (57,7 ml, 619 mmol) en cloroformo (450 ml) y se agitó durante 1 h a ta, a continuación 3 h a 80 °C. La reacción se retiró del calentamiento e inmediatamente se concentró en vacío propio; a continuación en alto vacío. El aspecto fue un sólido de color crema, que se azeotropó con tolueno (2x100 ml); se trató con hielo (200 g) durante 10 min y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO<sub>3</sub> (polvo), y solución de NaOH 1 N, y se extrajo con DCM (2 X 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron, y se obtuvo un sólido de color beige que se lavó con hexanos y se secó en alto vacío para dar 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina 52,74 g (85,1 %). La concentración de los hexanos dio 3,5 g de producto menos puro.



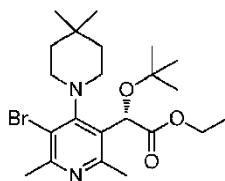
40 A una mezcla agitada de 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina (14,94 g, 49,9 mmol) y Cu(I)Br Me<sub>2</sub>S (0,513 g, 2,495 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota iPrMgCl 2 M/THF (26,2 ml, 52,4 mmol) a -30 °C durante 5 min. A continuación, la suspensión resultante se calentó a -10 °C durante 30 min y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción marrón homogénea se transfirió rápidamente mediante una cánula a una solución de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (6,14 ml, 54,9 mmol, desgasificada durante 5 min burbujeando N<sub>2</sub> a través de la solución) en THF (50 ml) mantenida a -30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó (1,5 h) mientras se calentaba a 0 °C. A continuación, recogida en Et<sub>2</sub>O (200 ml), se calentó con 1:1 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat/NH<sub>4</sub>Cl 1 M (3 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar un aceite viscoso de color marrón. Cromatografía ultrarrápida usando 2,5, 5 y 7,5 % de EtOAc/Hex dio 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (14,37 g, 44,8 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,42 (c, J=7,0 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3H), LCMS (M+H) = 322,1.



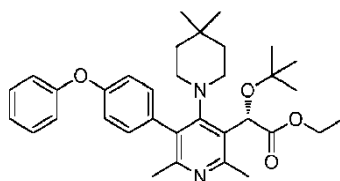
5 A una solución de 4,4-dimetilpiperidina (1,245 g, 11,00 mmol) y DIEA (3,49 ml, 20,00 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (40 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (3,21 g, 10 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C). Después de 22 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 1 l de cada uno de 2,5, 5, 7,5 y 10 % de EtOAc/Hex para dar 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (2,846 g, 7,16 mmol, 71,6 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,37 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,67-2,75 (s an, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,38 (t, J=5,6 Hz, 4H), 1,00 (s, 6H). LCMS (M+H) = 399,4.



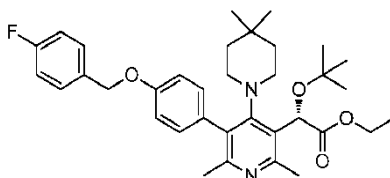
10 A una solución de color amarillo agitada de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (2,25 g, 5,66 mmol) y (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (0,314 g, 1,133 mmol) en tolueno (30 ml) a -35 °C se le añadió gota a gota 50 % catecolborano (1,819 ml, 8,49 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a -15 °C durante 1 h y después se dejó durante 2 h a -15 °C. A continuación, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat (4 x 25 ml) agitando vigorosamente y separando las capas acuosas. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 10, 20 y 25 % de EtOAc/Hex para dar el 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo deseado (2,2596 g, 5,66 mmol, 100 % de rendimiento) contaminado con aproximadamente el 10 % de 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo. Usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,71 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,54 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,29 (dc, J=10,8, 7,1 Hz, 1H), 4,16 (dc, J=10,8, 7,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 2H), 2,71 (d, J=11,9 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,71 (td, J=12,7, 4,7 Hz, 1H), 1,62 (td, J=13,0, 4,7 Hz, 1H), 1,42 (dd, J=13,1, 2,2 Hz, 1H), 1,37 (dd, J=12,9, 2,4 Hz, 1H), 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H). LCMS (M+H) = 401,3.



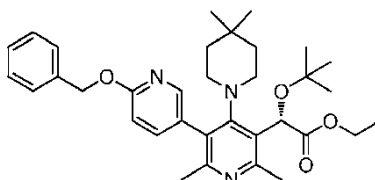
25 Una mezcla de color amarillo enfriada con hielo y agitada de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo (2,45 g, 6,14 mmol) y HClO<sub>4</sub> al 70 % (1,054 ml, 12,27 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se saturó con isobutileno gaseoso mediante burbujeo a través de la mezcla de reacción (10 min). Después de 2 h, el baño frío se retiró y la mezcla de reacción turbia se agitó durante 22 h a ta. La LCMS en este punto mostró 4:1 de producto respecto a ms. De este modo, se saturó con isobutileno (5 min) a ta y se agitó durante 24 h adicionales. A continuación, se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (30 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando 5, 10, 15, 20 y 40 % de EtOAc/hex para dar 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (2,3074 g, 5,07 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,19 (s an, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,04 (dt, J=2,5, 12,1 Hz, 1H), 3,51 (dt, J=2,5, 12,1 Hz, 1H), 2,85-2,91 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,41-1,46 (m, 1H), 1,32-1,37 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 1,20 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). LCMS (M+H) = 457,4. Y 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-etilo (0,3 g, 0,751 mmol, 12,24 % de rendimiento) como una pasta de color amarillo pálido: LCMS (M+H) = 401,3.



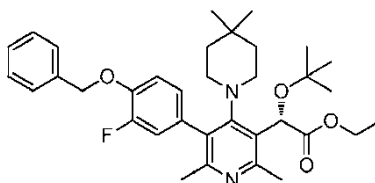
Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0462 g, 0,101 mmol), ácido (4-fenoxifenil)borónico (0,033 g, 0,152 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,127 ml, 0,254 mmol) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,012 g, 10,14 μmol), se desgasificó durante 5 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 °C. Después de 2 h, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-fenoxifenil)piridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0162 g, 0,030 mmol, 29,3 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,39 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,09-7,17 (m, 4H), 7,04-7,08 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,14-4,30 (m, 2H), 3,20 (d, J=12,3 Hz, 1H), 2,88 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,33 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (t, J=11,4 Hz, 1H), 1,57 (dt, J=4,3, 12,5 Hz, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 4H), 1,19-1,24 (m, 1H), 1,22 (s, 9H), 1,12 (d, J=12,1 Hz, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,72 (s, 3H). LCMS (M+H) = 545,4.



Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,049 g, 0,108 mmol), ácido (4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)borónico (0,040 g, 0,161 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,134 ml, 0,269 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,012 g, 10,76 μmol), se desgasificó durante 5 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. Después de 1,5 h a 110 °C, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0372 g, 0,065 mmol, 59,9 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. LCMS (M+H) = 577,6.

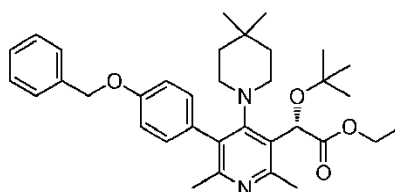


Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0553 g, 0,121 mmol), ácido (6-(benciloxi)piridin-3-il)borónico (0,042 g, 0,182 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,152 ml, 0,304 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,014 g, 0,012 mmol), se desgasificó durante 5 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 °C. Después de 2 h, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(6'-(benciloxi)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,016 g, 0,029 mmol, 23,54 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08-8,10 (m, 0,5H), 8,00 (d, J=1,9 Hz, 0,5H), 7,51-7,54 (m, 2,5H), 7,39-7,44 (m, 2,5H), 7,34-7,38 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,41-5,55 (m, 2H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 1H), 3,26 (d, J=12,3 Hz, 0,5H), 3,19 (d, J=11,5 Hz, 0,5H), 2,87-2,96 (m, 0,5H), 2,75-2,83 (m, 0,5H), 2,63 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,38 (d, J=11,2 Hz, 0,5H), 2,26-2,31 (m, 0,5H), 2,25 (s, 1,5H), 2,23 (s, 1,5H), 2,05-2,18 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,35-1,44 (m, 1H), 1,27 (dt, J=2,2, 7,1 Hz, 3H), 1,22 (s, 4,5H), 1,21 (s, 4,5H), 1,06-1,16 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,67 (s, 3H). LCMS (M+H) = 560,4.

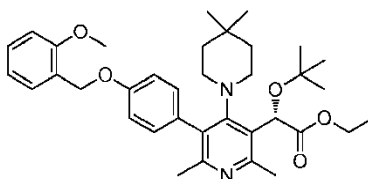


Una mezcla de 2-(5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0266 g, 0,058 mmol), ácido (4-(benciloxi)-3-fluorofenil)borónico (0,022 g, 0,088 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,073 ml, 0,146 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (6,75 mg, 5,84 μmol), se desgasificó durante 5 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 °C. Después de 2 h, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0162 g, 0,030 mmol, 29,3 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,39 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,09-7,17 (m, 4H), 7,04-7,08 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,14-4,30 (m, 2H), 3,20 (d, J=12,3 Hz, 1H), 2,88 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,33 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (t, J=11,4 Hz, 1H), 1,57 (dt, J=4,3, 12,5 Hz, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 4H), 1,19-1,24 (m, 1H), 1,22 (s, 9H), 1,12 (d, J=12,1 Hz, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,72 (s, 3H). LCMS (M+H) = 545,4.

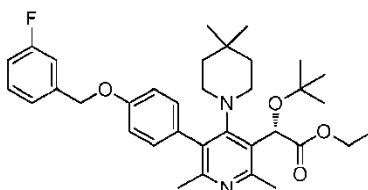
il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0216 g, 0,037 mmol, 64,1 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,51 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1,5H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 0,5H), 6,05 (s, 1H), 5,20-5,27 (m, 2H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,18 (cd,  $J=7,1, 10,8$  Hz, 1H), 3,19 (d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 2,78-2,92 (m, 1H), 2,61 (s, 1,3H), 2,60 (s, 1,7H), 2,26-2,32 (m, 1H), 2,22 (s, 1,7H), 2,21 (s, 1,3H), 1,99-2,11 (m, 1H), 1,51-1,58 (m, 1H), 1,33-1,42 (m, 1H), 1,26 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,04-1,18 (m, 2H), 0,91 (s an, 3H), 0,70 (s, 1,3H), 0,62 (s, 1,7H). LCMS (M+H) = 577,4.



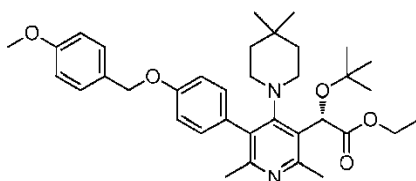
Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,514 g, 1,129 mmol), ácido (4-(benciloxi)fenil)borónico (0,515 g, 2,257 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (1,693 ml, 3,39 mmol) en DMF (10 ml) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (0,065 g, 0,056 mmol), se desgasificó durante 5 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 °C. Después de 2 h, se enfrió, se diluyó con éter (50 ml), se lavó con agua (4 x 10 ml), solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 10, 20 y 30 % de EtOAc/Hex para dar 2-(5-(4-(benciloxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,4345 g, 0,778 mmol, 68,9 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,51 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 5,13-5,20 (m, 2H), 4,26 (cd,  $J=7,1, 10,7$  Hz, 1H), 4,17 (cd,  $J=7,1, 10,7$  Hz, 1H), 3,18 (d,  $J=11,8$  Hz, 1H), 2,87 (t,  $J=11,8$  Hz, 1H), 2,27 (d,  $J=11,8$  Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (t,  $J=11,7$  Hz, 1H), 1,56 (dt,  $J=4,6, 12,9$  Hz, 2H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,26 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,18 (s an, 1H), 1,05-1,11 (m, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,64 (s, 3H). LCMS (M+H) 559,5.



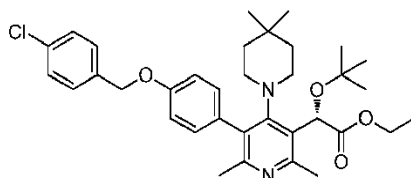
Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0433 g, 0,095 mmol), ácido (4-((2-metoxibencil)oxi)fenil)borónico (0,037 g, 0,143 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (0,119 ml, 0,238 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (10,99 mg, 9,51  $\mu\text{mol}$ ), se desgasificó durante 5 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 °C. Después de 2 h, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((2-metoxibencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,038 g, 0,065 mmol, 67,9 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (dd,  $J=1,6, 7,4$  Hz, 1H), 7,34 (dt,  $J=1,7, 7,8$  Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 3H), 7,01 (dt,  $J=0,9, 7,5$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,03 (s an, 1H), 5,17-5,25 (m, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,19 (cd,  $J=7,1, 10,7$  Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,05-3,28 (m, 1H), 2,87 (s an, 1H), 2,66 (s an, 3H), 2,28 (s an, 3H), 1,95-2,15 (m, 1H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 0,9 (s an, 3H), 0,68 (s an, 3H). 5H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 589,4.



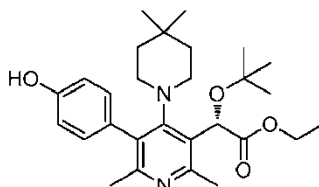
Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0443 g, 0,097 mmol), ácido (4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)borónico (0,036 g, 0,146 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (0,122 ml, 0,243 mmol) en DMF, 92 ml) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (0,011 g, 9,73  $\mu\text{mol}$ ), se desgasificó durante 5 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 C. Después de 2 h, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato (S)-etilo (0,0361 g, 0,063 mmol, 64,3 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 (dt,  $J=5,8, 7,9$  Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,22 (dd,  $J=2,1, 9,5$  Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 4H), 6,03 (s an, 1H), 5,12-5,20 (m, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,19 (cd,  $J=7,1, 10,7$  Hz, 1H), 3,06-3,28 (m, 1H), 2,85 (s an, 1H), 2,65 (s an, 3H), 2,26 (s an, 3H), 1,96-2,11 (m, 1H), 1,27 (t,  $J=7,1$  Hz, 4H), 1,20 (s, 9H), 0,90 (s an, 3H), 0,66 (s an, 3H). 5H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 577,4.



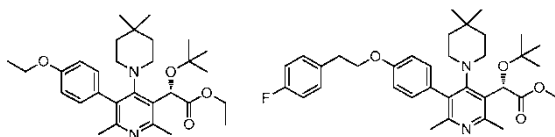
Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0454 g, 0,100 mmol), ácido (4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)borónico (0,039 g, 0,150 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,125 ml, 0,249 mmol) en DMF, 92 ml) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,012 g, 9,97 μmol), se desgasificó durante 5 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 C. Después de 2 h, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0376 g, 0,064 mmol, 64,1 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,44 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 3H), 6,94-6,98 (m, 2H), 6,05 (s an, 1H), 5,05-5,11 (m, 2H), 4,27 (cd, J=7,1, 10,8 Hz, 1H), 4,18 (cd, J=7,1, 10,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,19 (s an, 1H), 2,87 (s an, 1H), 2,63 (s an, 3H), 2,24 (s an, 4H), 2,05 (s an, 1H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 0,90 (m, 3H), 0,66 (s an, 3H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 589,4.



Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0473 g, 0,104 mmol), ácido (4-((4-clorobencil)oxi)fenil)borónico (0,041 g, 0,156 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,130 ml, 0,260 mmol) en DMF, 92 ml) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,012 g, 10,39 μmol), se desgasificó durante 5 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 C. Después de 2 h, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-((4-clorobencil)oxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0368 g, 0,062 mmol, 59,7 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,44 (m, 4H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 6,01 (s an, 1H), 5,09-5,16 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,19 (cd, J=7,1, 10,8 Hz, 1H), 3,04-3,27 (m, 1H), 2,83 (s an, 1H), 2,67 (s an, 3H), 2,28 (s an, 4H), 1,94-2,13 (m, 1H), 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 0,88 (m, 3H), 0,68 (s an, 3H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 593,3.



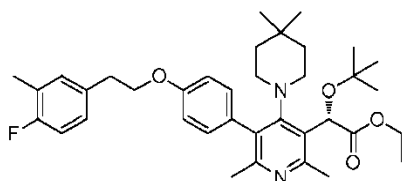
Una mezcla de 2-(5-(4-(benciloxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,434 g, 0,777 mmol) y Pd/C al 10 % (0,083 g, 0,078 mmol) en EtOAc (25 ml) se sometió a vacío y se liberó a H<sub>2</sub> tres veces y se dejó en una atmósfera de H<sub>2</sub> en un globo durante h. A continuación, se filtró a través de un tapón de celite y se concentró para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,36 g, 0,768 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido de color blanco que se usó en reacciones posteriores sin purificación. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11 (dd, J=2,0, 8,6 Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,94 (tdd, J=2,2, 4,4, 6,4 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,19 (cd, J=7,1, 10,8 Hz, 1H), 3,18 (d, J=11,4 Hz, 1H), 2,88 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (d, J=10,9 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (t, J=11,7 Hz, 1H), 1,51-1,60 (m, 1H), 1,33-1,42 (m, 1H), 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,18-1,20 (m, 1H), 1,09 (d, J=9,9 Hz, 1H), 0,91 (s an, 3H), 0,66 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 469,3.



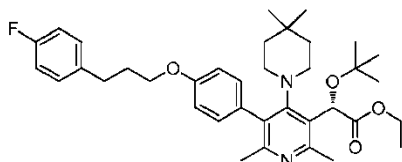
A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0397 g, 0,085 mmol), 2-(4-fluorofenil)etanol (0,059 g, 0,424 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (0,067 g, 0,254 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DEAD (0,040 ml, 0,254 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar dos productos.

Producto 1: 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-etoxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,013 g, 0,026 mmol, 30,9 % de rendimiento), sólido de color amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,11-7,17 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,96 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,06-4,30 (m, 4H), 3,18 (d,  $J=11,8$  Hz, 1H), 2,87 (t,  $J=12,1$  Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,26 (d,  $J=11,5$  Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (t,  $J=11,7$  Hz, 1H), 1,77 (s an, 1H), 1,54 (dt,  $J=4,0, 12,7$  Hz, 1H), 1,47 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H), 1,31-1,41 (m, 1H), 1,25 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,07 (d,  $J=12,8$  Hz, 1H), 0,89 (s, 3H), 0,65 (s, 3H). LCMS (M+H) = 497,4.

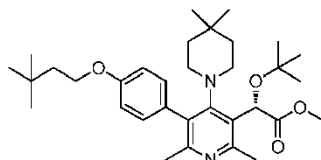
Producto 2: 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0092 g, 0,016 mmol, 18,38 % de rendimiento), sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25-7,31 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,11-4,30 (m, 4H), 3,18 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 3,12 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H), 2,86 (t,  $J=11,3$  Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (t,  $J=11,0$  Hz, 1H), 1,71 (s an, 1H), 1,53 (t,  $J=10,5$  Hz, 1H), 1,31-1,41 (m, 1H), 1,25 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,02-1,10 (m, 1H), 0,89 (s an, 3H), 0,65 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 591,4.



A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,04 g, 0,085 mmol), 2-(4-fluoro-3-metilfenil)etanol (0,066 g, 0,427 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,067 g, 0,256 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DEAD (0,041 ml, 0,256 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, el baño frío se retiró y se agitó durante 7 h a ta. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluoro-3-metilfenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0374 g, 0,062 mmol, 72,4 % de rendimiento) como una pasta cristalina.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,12-7,17 (m, 2H), 7,06-7,12 (m, 2H), 6,95-7,00 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 4,14-4,30 (m, 4H), 3,19 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H), 3,09 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H), 2,87 (t,  $J=12,0$  Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (d,  $J=1,9$  Hz, 3H), 2,25-2,29 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (t,  $J=11,7$  Hz, 1H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,33-1,42 (m, 1H), 1,26 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,16-1,20 (m, 1H), 1,05-1,10 (m, 1H), 0,90 (s, 3H), 0,66 (s, 3H). LCMS (M+H) = 605,3.



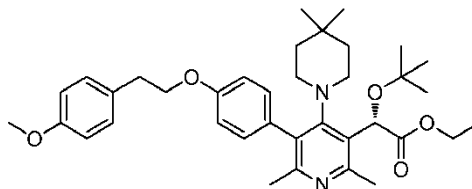
A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,04 g, 0,085 mmol), 3-(4-fluorofenil)propan-1-ol (0,066 g, 0,427 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,067 g, 0,256 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DEAD (0,041 ml, 0,256 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, el baño frío se retiró y se agitó durante una noche (13 h) a ta. La LCMS en este punto mostró presencia de aproximadamente un 50 % de fenol sin reaccionar. De este modo, se añadió 3-(4-fluorofenil)propan-1-ol adicional (0,066 g, 0,427 mmol),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,067 g, 0,256 mmol) y DEAD (0,041 ml, 0,256 mmol) a ta. Después de agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(3-(4-fluorofenil)propoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0351 g, 0,058 mmol, 68,0 % de rendimiento) como un sólido cristalino.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14-7,23 (m, 3H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 4H), 6,09 (s, 1H), 4,27 (cd,  $J=7,1, 10,8$  Hz, 1H), 4,18 (cd,  $J=7,1, 10,7$  Hz, 1H), 3,99-4,07 (m, 2H), 3,19 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 2,88 (t,  $J=12,3$  Hz, 1H), 2,82-2,91 (t,  $J=7,6$  Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,28 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,11-2,18 (m, 2H), 2,06 (t,  $J=11,5$  Hz, 1H), 1,56 (dt,  $J=3,9, 12,6$  Hz, 1H), 1,38 (dt,  $J=3,6, 12,7$  Hz, 1H), 1,26 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,18-1,21 (m, 1H), 1,08 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,66 (s, 3H). LCMS (M+H) = 605,3.



A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,042 g, 0,090 mmol), 3,3-dimetilbutan-1-ol (0,046 g, 0,448 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,071 g, 0,269 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DEAD (0,043 ml, 0,269 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, el baño frío se retiró y se agitó durante una noche (15 h) a ta. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0205 g, 0,037 mmol, 41,4 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14-7,17 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,27 (cd,  $J=7,1, 10,8$  Hz, 1H), 4,17 (cd,  $J=7,1, 10,7$  Hz,



1H), 4,08-4,13 (m, 2H), 3,19 (d,  $J=11,8$  Hz, 1H), 2,88 (t,  $J=12,1$  Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,28 (d,  $J=11,8$  Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,07 (t,  $J=11,8$  Hz, 1H), 1,79 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 1,56 (td,  $J=3,7, 12,4$  Hz, 1H), 1,34-1,42 (td,  $J=3,5, 12,5$  Hz, 1H), 1,26 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,17-1,20 (m, 1H), 1,08 (d,  $J=12,9$  Hz, 1H), 1,04 (s, 9H), 0,90 (s, 3H), 0,66 (s, 3H). LCMS (M+H) = 553,4.

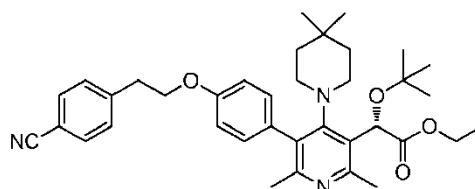


5

A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxi-fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,04 g, 0,085 mmol), 2-(4-metoxifenil)etanol (0,065 g, 0,427 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,067 g, 0,256 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DEAD (0,041 ml, 0,256 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, el baño frío se retiró y se agitó durante 16 h a ta. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-metoxifenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0362 g, 0,060 mmol, 70,4 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,92 - 6,88 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,18 (s an, 1H), 3,11 (t,  $J=7,1$  Hz, 2H), 2,88 (s an, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,28 (s an, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 1,26 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,08-1,12 (m, 1H), 0,90 (s an, 2H), 0,67 (s an, 2H). LCMS (M+H) = 603,5.

10

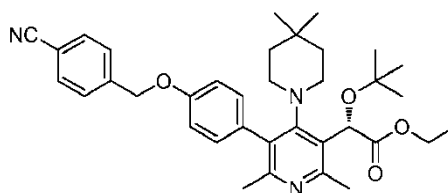
15



20

25

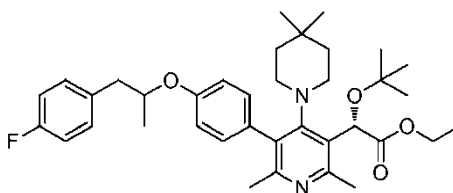
A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxi-fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,04 g, 0,085 mmol), 4-(2-hidroxi-etil)benzonitrilo (0,063 g, 0,427 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,067 g, 0,256 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DEAD (0,041 ml, 0,256 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, el baño frío se retiró y se agitó durante 16 h a ta. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-cianofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0327 g, 0,055 mmol, 64,1 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 7,17 (dd,  $J=8,5, 2,0$  Hz, 1H), 7,08 (dd,  $J=8,5, 2,0$  Hz, 1H), 6,96 (cd,  $J=4,2, 2,4$  Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 3H), 4,18 (dc,  $J=10,8, 7,1$  Hz, 1H), 3,22 (t,  $J=6,5$  Hz, 2H), 3,18 (s an, 1H), 2,86 (t,  $J=12,2$  Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,28 (d,  $J=11,3$  Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 1,54 (s an, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 1H), 1,26 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,20 - 1,16 (m, 1H), 1,07 (d,  $J=10,7$  Hz, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,65 (s, 3H). LCMS (M+H) = 598,4.



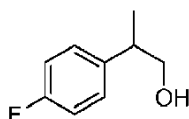
30

35

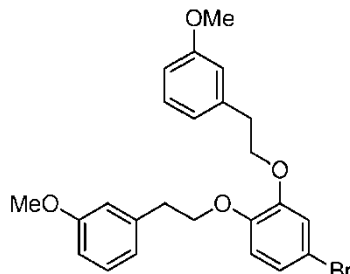
A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxi-fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,04 g, 0,085 mmol), 4-(hidroximetil)benzonitrilo (0,057 g, 0,427 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,067 g, 0,256 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DEAD (0,041 ml, 0,256 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, el baño frío se retiró y se agitó durante 16 h a ta. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-cianobencil)oxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0324 g, 0,056 mmol, 65,0 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,61 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,26 - 5,19 (m, 2H), 4,27 (dc,  $J=10,7, 7,1$  Hz, 1H), 4,18 (dc,  $J=10,7, 7,1$  Hz, 1H), 3,19 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 2,84 (t,  $J=12,1$  Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,28 (d,  $J=11,3$  Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (t,  $J=11,6$  Hz, 1H), 1,57 - 1,53 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 1H), 1,26 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,18 (s an, 1H), 1,07 (d,  $J=13,4$  Hz, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,63 (s, 3H). LCMS (M+H) = 584,4.



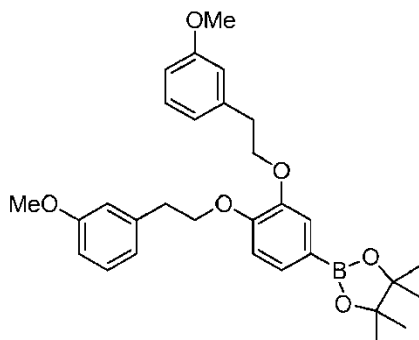
5 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,09 g, 0,192 mmol), 1-(4-fluorofenil)propan-2-ol (0,08 g, 0,519 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,151 g, 0,576 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DEAD (0,091 ml, 0,576 mmol) a 0 °C. Después de 2 h, el baño frío se retiró y se agitó durante 15 h a ta. A continuación, se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-  
10 ((1-(4-fluorofenil)propan-2-il)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (2S)-etilo (0,0778 g, 0,129 mmol, 67,0 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (dd,  $J=8,6$ , 2,3 Hz, 1H), 7,07 (dt,  $J=8,2$ , 2,1 Hz, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 4H), 6,08 (s, 1H), 4,63 (cd,  $J=6,1$ , 3,8 Hz, 1H), 4,26 (dc,  $J=10,8$ , 7,1 Hz, 1H), 4,17 (dc,  $J=10,9$ , 7,1 Hz, 1H), 3,18 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 3,08 (dd,  $J=13,9$ , 6,0 Hz, 1H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,27 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (t,  $J=11,7$  Hz, 1H), 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,36 (d,  $J=6,1$  Hz, 3H), 1,34 (d,  $J=6,1$  Hz, 3H), 1,26 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,19 - 1,15 (m, 1H), 1,09 - 1,03 (m, 1H), 0,90 (s an, 3H), 0,62 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 605,4.



15 A una solución de ácido 2-(4-fluorofenil)propanoico (1 g, 5,95 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió  $\text{BH}_3 \bullet \text{THF}$  1 M (11,89 ml, 11,89 mmol) en THF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se añadió HCl 1 N (3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, (100 ml), se lavó con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó a continuación mediante Biotage (5-50 % de EtOAc/hexano) para dar 2-(4-fluorofenil)propan-1-ol (300 mg, 1,946 mmol, 32,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23 (dd,  $J=8,5$ , 5,5 Hz, 2H), 7,04 (t,  $J=8,7$  Hz, 2H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 2,97 (sxt,  $J=6,9$  Hz, 1H), 1,34 (t,  $J=5,5$  Hz, 1H), 1,29 (d,  $J=7,1$  Hz, 3H).

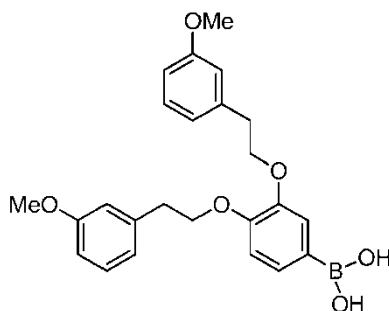


25 A una solución agitada de 4-bromobenceno-1,2-diol (300 mg, 1,587 mmol), 2-(3-metoxifenil)etanol (966 mg, 6,35 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (2082 mg, 7,94 mmol) en THF (15 ml) se le añadió DEAD (1,256 ml, 7,94 mmol) a ta. Después de 18 h, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con éter (50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó a continuación mediante Biotage (5-25 % de EtOAc/hexano) para dar 3,3'-(((4-bromo-1,2-fenileno)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(metoxibenceno) (140 mg, 0,306 mmol, 19,29 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 6,94 - 6,86 (m, 4H), 6,81 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 6,75 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 4,25 - 4,05 (m, 4H), 3,82 (d,  $J=1,3$  Hz, 6H), 3,12 (c,  $J=7,4$  Hz, 4H).

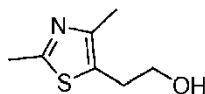


30 Una mezcla de 3,3'-(((4-bromo-1,2-fenileno)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(metoxibenceno) (140 mg, 0,306 mmol),

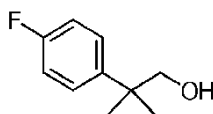
5 bis(pinacolato)diboro (117 mg, 0,459 mmol) y KOAc (90 mg, 0,918 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se roció con N<sub>2</sub> durante 15 min. A continuación, se añadió complejo de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,50 mg, 0,015 mmol), se roció durante 5 min adicionales y se calentó a 95 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 X 25 ml), solución saturada de cloruro sódico (25 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar una pasta marrón que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (5-45 % de EtOAc/hexano) para dar 2-(3,4-bis(3-metoxifenetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 6,95 - 6,87 (m, 5H), 6,80 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,15 (t, J=7,3 Hz, 4H), 1,34 (s, 12H).



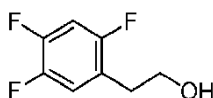
10 A una solución de 2-(3,4-bis(3-metoxifenetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (40 mg, 0,079 mmol) en acetona (5 ml)/agua (2,500 ml) se le añadió peryodato de sodio (50,9 mg, 0,238 mmol) y acetato de amonio (18,34 mg, 0,238 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se añadió HCl 1 N (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con solución saturada de cloruro sódico (5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar ácido (3,4-bis(3-metoxifenetoxi)fenil)borónico (29 mg, 0,069 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (dd, J=8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 4H), 6,85 - 6,77 (m, 2H), 4,31 (c, J=7,3 Hz, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,17 (dt, J=14,0, 7,2 Hz, 4H).



20 Una solución de ácido 2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acético (230 mg, 1,343 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió cuidadosamente durante 2 min a una solución de LAH 2 M (1,343 ml, 2,69 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 6 h. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de agua (agitando durante 10 min), 0,2 ml de 15 % de NaOH/agua (agitando durante 10 min), y a continuación 0,4 ml de agua. Después de agitar durante 18 h, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó en alto vacío durante 16 h para dar 2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etanol (180 mg, 1,145 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite viscoso transparente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,83 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,97 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

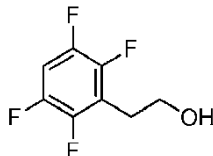


30 Una solución de ácido 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico (1, 5,49 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió cuidadosamente durante 2 min a una solución de LAH 2 M (10,98 ml, 10,98 mmol) en THF seco (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 6 h. La reacción se interrumpió con 0,5 ml de agua (agitando durante 10 min), 0,5 ml de 15 % de NaOH/agua (agitando durante 10 min), y a continuación 1,0 ml de agua. Después de agitar durante 18 h, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó en alto vacío durante 16 h para dar 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol (875 mg, 5,20 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite viscoso transparente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,34 (s, 6H).



40 Una solución de ácido 2-(2,4,5-trifluorofenil)acético (1 g, 5,26 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió cuidadosamente durante 2 min a una solución de LAH 2 M (10,52 ml, 10,52 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 6 h. La reacción se interrumpió con 0,5 ml de agua (agitando durante 10 min), 0,5 ml de 15 % de NaOH/agua (agitando durante 10 min), y a continuación 1,0 ml de agua. Después de agitar durante 18 h, la mezcla se

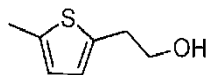
filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó en alto vacío durante 16 h para dar 2-(2,4,5-trifluorofenil)etanol (850 mg, 4,83 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite viscoso transparente, que se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,11 (ddd,  $J=10,3, 8,7, 7,2$  Hz, 1H), 6,93 (td,  $J=9,7, 6,6$  Hz, 1H), 3,87 (t,  $J=6,5$  Hz, 2H), 2,88 (t,  $J=6,5$  Hz, 2H).



5

Una solución de ácido 2-(perfluorofenil)acético (1g, 4,42 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió cuidadosamente durante 2 min a una solución de LAH 2 M (8,85 ml, 8,85 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 6 h. La reacción se interrumpió con 0,5 ml de agua (agitando durante 10 min), 0,5 ml de 15 % de NaOH/agua (agitando durante 10 min), y a continuación 1,0 ml de agua. Después de agitar durante 18 h, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó en alto vacío durante 16 h.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,04 - 6,89 (m, 1H), 3,89 (sxt,  $J=6,0$  Hz, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,91 (t,  $J=6,3$  Hz, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 1H).

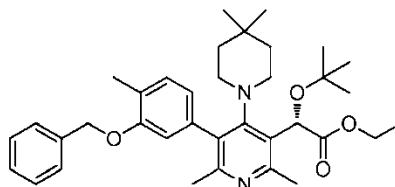
10



15

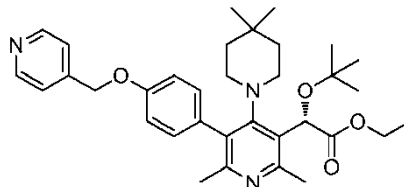
Una solución de ácido 2-(5-metilthiopen-2-il)acético (200 mg, 1,280 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió cuidadosamente durante 2 min a una solución de LAH 1 M (2,56 ml, 2,56 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 6 h. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de agua (agitando durante 10 min), 0,2 ml de 15 % de NaOH/agua (agitando durante 10 min), y a continuación 0,4 ml de agua. Después de agitar durante 18 h, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó en alto vacío durante 16 h para dar 2-(5-metilthiopen-2-il)etanol (150 mg, 1,055 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite viscoso transparente.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,67 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 6,64 - 6,57 (m, 1H), 3,85 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 3,02 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 2,47 (s, 3H).

20



25

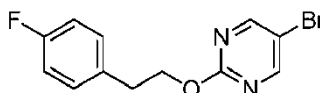
Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,02 g, 0,044 mmol), ácido (3-fluoro-4-metilfenil)borónico (0,014 g, 0,088 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (0,055 ml, 0,110 mmol) en DMF (1 ml) se desgasificó durante 3 min. A continuación,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (5,07 mg, 4,39  $\mu\text{mol}$ ) se desgasificó durante 1 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C. Después de 9 h, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metilfenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0105 g, 0,022 mmol, 49,3 % de rendimiento) como una pasta de color marrón. LCMS (M+H) = 485,3.



30

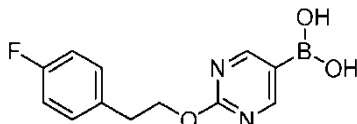
Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,02 g, 0,044 mmol), ácido (4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil)borónico (0,020 g, 0,088 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (0,055 ml, 0,110 mmol) en DMF (1 ml) se desgasificó durante 3 min. A continuación,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (5,07 mg, 4,39  $\mu\text{mol}$ ) se desgasificó durante 1 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C. Después de 9 h, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil)piridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,013 g, 0,023 mmol, 52,9 % de rendimiento) como una pasta de color marrón. LCMS (M+H) = 560,4.

35

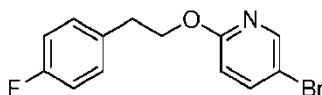


A una solución de 2-(4-fluorofenil)etanol (0,566 g) en THF (10 ml) se le añadió NaH (0,269 g). La mezcla se agitó a

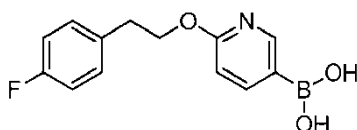
temperatura ambiente durante 2 horas, antes de que se añadiera 2,5-dibromopirimidina (0,8 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (Hex/EtOAc = 100:5) para dar 5-bromo-2-(4-fluorofenetoxy)pirimidina (0,7 g). LCMS (M+H) = 297,0.



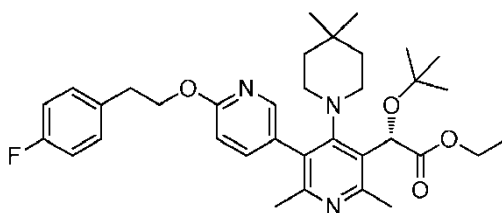
5 Una mezcla de 5-bromo-2-(4-fluorofenetoxy)pirimidina (200 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (256 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (24,63 mg) y KOAc (198 mg) en 1,4-dioxano (8 ml) en un tubo sellado se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos y después se calentó a 85 °C durante 4 horas, seguido por su agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (Hex/EtOAc = 10:1) para dar ácido (2-(4-fluorofenetoxy)pirimidin-5-il)borónico (70 mg). LCMS (M+H) = 263,1.



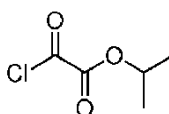
15 A una solución de 2-(4-fluorofenil)etanol (0,568 g) en THF (10 ml) se le añadió NaH (0,270 g, 60 % en aceite). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, antes de que se añadiera 2,5-dibromopirimidina (0,8 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (Hex/EtOAc = 100:5) para dar 5-bromo-2-(4-fluorofenetoxy)piridina (0,3 g). LCMS (M+H) = 296,0.



20 Una mezcla de 5-bromo-2-(4-fluorofenetoxy)piridina (260 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (334 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (32,1 mg) y KOAc (259 mg) en 1,4-dioxano (8 ml) en un tubo sellado se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos y después se calentó a 85 °C durante 4 h, seguido por su agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo en bruto que contenía el ácido (6-(4-fluorofenetoxy)piridin-3-il)borónico deseado se usó en la siguiente etapa sin purificación.

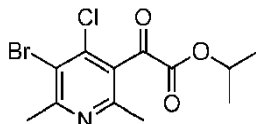


30 A una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (30 mg), ácido (6-(4-fluorofenetoxy)piridin-3-il)borónico (18,9 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42,9 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,6 mg). La mezcla se purgó con nitrógeno y después se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se concentraron para dar un residuo, que se purificó mediante la HPLC preparativa para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6'-(4-fluorofenetoxy)-2,6-dimetil-[3,3'-bipiridin]-5-il)acetato de (S)-etilo (3,6 mg). LCMS (M+H) = 592,5.

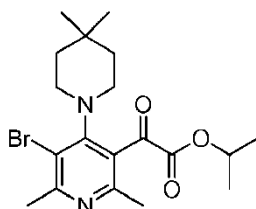


35 El propan-2-ol (38,2 ml, 499 mmol) se añadió gota a gota durante 15 min a una solución fría (0 °C) purgada con nitrógeno de dicloruro de oxalilo (101 g, 799 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A continuación se instaló un condensador de reflujo y se aplicó un ligero vacío durante aproximadamente 1 h hasta que se retiró el HCl gaseoso (el HCl fue atrapado por una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>). El condensador de reflujo se

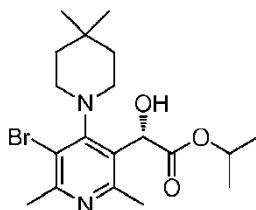
retiró y el matraz se equipó con un cabezal de destilación de trayectoria corta. El exceso de reactivo se retiró mediante destilación al vacío propio (baño de aceite calentado a 65 °C), y a continuación la temperatura se elevó a entre 85 - 95 °C y el producto se destiló (NOTA: la 1ª fracción de ~5 ml se desechó) para proporcionar 2-cloro-2-oxoacetato de isopropilo 52,62 g (70 %).



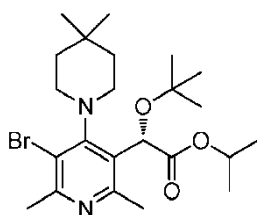
5 Una solución de cloruro de isopropil magnesio 2 M (84 ml, 168 mmol) se añadió gota a gota durante 20 min a una, solución fría (-70 °C) purgada con nitrógeno de 3,5-dibromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina (48 g, 160 mmol) y complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (1,65 g, 8,02 mmol) en THF (240 ml), que se dejó calentar, a continuación, a -10 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se transfirió mediante una cánula a un matraz RB de 1 l que contenía 10 2-cloro-2-oxoacetato de isopropilo (26,6 g, 176 mmol) en THF (160 ml) mantenido a -60 °C, y la reacción se agitó 2,5 h adicionales mientras se le dejaba calentarse a -10 °C. La reacción se interrumpió tras ser diluida con una mezcla de solución de NH<sub>4</sub>Cl al 10 % (80 ml) en éter (320 ml). La capa orgánica se lavó con 160 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>/NH<sub>4</sub>Cl al 10 % (1:1), solución saturada de cloruro sódico, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó 15 (solución de DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 330 g y al eluirlo con gradiente (5 - 20 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo 40,38 g (76 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,28-5,21 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 6H). LCMS (M+H) = 336,04.



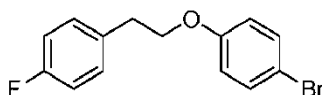
20 A una solución agitada de 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (7,2 g, 21,52 mmol) y DIEA (4,13 ml, 23,67 mmol) en acetonitrilo anhidro (15 ml) se le añadió 4,4-dimetilpiperidina (2,68 g, 23,67 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La solución resultante se colocó en un baño de aceite precalentado a 75 °C. Después de calentar (75-78 °C) durante 24 h, la temperatura se elevó a 85 °C durante 24 h. Otra parte de DIEA (3,5 ml, 20,04 mmol) y 4,4-dimetilpiperidina (0,27g, 2,4 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió y se calentó a 85 °C durante un día. La mezcla de 25 reacción se diluyó con éter (100 ml), se lavó con agua (100 ml), solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó mediante un cartucho ISCO de 120 g (EtOAc/hex: del 0 al 20 %) para dar 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (6,8 g, 16,53 mmol, 77 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,25 - 5,11 (m, 1H), 3,17 (s an, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,42 - 1,37 (m, 10H), 1,00 (s, 6H). LCMS (M+H) = 413,3.



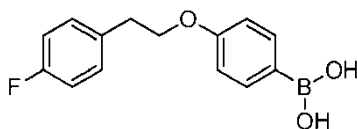
30 A una solución amarilla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (7,7 g, 18,72 mmol) y (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (7,5 ml, 7,50 mmol) en tolueno anhidro (100 ml) se le añadió gota a gota un 50 % de catecolborano/tolueno (6 ml, 28,0 mmol) durante 5 min a -50 °C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -30 °C durante 1 h y se dejó en un refrigerador (-20 °C) durante 3 días. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y 20 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se agitó 35 vigorosamente durante 30 min. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (2 x 25 ml) agitando vigorosamente durante 15 cada vez, a continuación se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar producto en bruto como una pasta púrpura clara que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando del 0 al 40 % de EtOAc/hex para dar 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)- 40 isopropilo (6,7 g, 15,72 mmol, 84 % de rendimiento) como una pasta espesa incolora. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,85 (d, J=5,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,08 (dt, J=12,5, 6,3 Hz, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,73 (td, J=12,8, 4,8 Hz, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,17 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H). LCMS (M+H) = 414,6.



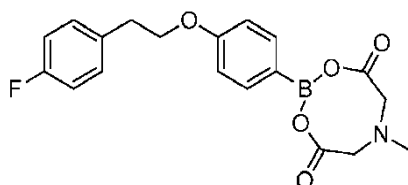
Una mezcla de color amarillo enfriada con hielo y agitada de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (6,7 g, 16,21 mmol) y un 70 % de HClO<sub>4</sub> (2,2 ml, 25,6 mmol) en diclorometano (400 ml) se saturó con isobutileno gaseoso mediante burbujeo a través de la mezcla de reacción (10 min). La mezcla de reacción se selló estando turbia en un tubo sellado, se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción se volvió a enfriar en un baño a -10 °C, se burbujeo isobutilo adicional (~15 min). La mezcla de reacción se convirtió en una solución clara en este punto. El tubo se selló y se agitó a ta durante 16 h. La LCMS en este punto mostraba reacción incompleta. De este modo, la mezcla de reacción se enfrió a -30 °C y se burbujeó isobuteno (~15 min). Después de 24 h, la mezcla de reacción se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (20 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna ISCO de 120 g (EtOAc/hex: del 0 al 40 %) para dar 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (5,43 g, 9,83 mmol, 60,7 % de rendimiento) como un aceite viscoso. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,26 (s an, 1H), 5,09 - 4,97 (m, 1H), 4,06 (s an, 1H), 3,51 (s an, 1H), 2,90 (s an, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,72 - 1,54 (m, 3H), 1,47 (s an, 1H), 1,37 (s an, 1H), 1,23 - 1,20 (m, 12H), 1,15 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,09 (s an, 3H), 1,04 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 471,3.



A una solución agitada de 4-bromofenol (81,7 g, 472 mmol), 2-(4-fluorofenil)etanol (79 g, 567 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (149 g, 567 mmol) en THF (100 ml) enfriada en un baño de agua con hielo se le añadió gota a gota DEAD (93 ml, 590 mmol) durante 20 min. Nota: la reacción es exotérmica y se recomienda encarecidamente un enfriamiento eficiente antes de iniciar la reacción a gran escala. Después de 1 h, el baño frío se retiró y se agitó durante una noche (17 h) a ta. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se trituró con hexanos, se filtró y la torta del filtro se lavó con un 10 % de éter/Hexanos (2 l). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice 3" x 11") usando 4 l de hexanos y 2 l de un 2 % de EtOAc/Hex para dar 1-bromo-4-(4-fluorofenetoxy)benzene (142 g, 469 mmol, 99 % de rendimiento) como un líquido incoloro (contaminado con ~2,5 % de Ph<sub>3</sub>P mediante <sup>1</sup>H NMR). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 6,82 - 6,76 (m, 2H), 4,14 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,08 (t, J=6,9 Hz, 2H).

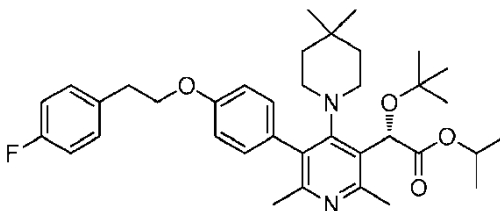


A una solución agitada de 1-bromo-4-(4-fluorofenetoxy)benzene (142 g, 469 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió n-BuLi/ciclohexano 2 M (293 ml, 586 mmol) durante 15 min a -78 °C. Después de 1,5 h, se añadió borato de triisopropilo (131 ml, 563 mmol) a la mezcla de reacción de color rosa claro durante 5 min y se agitó durante 2 h a -78 °C. A continuación, la reacción se interrumpió mediante adición cuidadosa de HCl 3 M (375 ml), el baño frío se reemplazó con un baño de agua, se agitó durante 1 h, se diluyó con éter (500 ml), la capa ac. se separó y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml). Las capas ac. combinadas se extrajeron con éter (200 ml) y las capas de éter combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a 200 ml. A esto se le añadieron 250 ml de hexanos y se concentraron a aproximadamente 300 ml y se dejaron reposar a ta. El sólido precipitado se trituró con hexanos y se filtró para dar un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 4H), 4,26 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,14 (t, J=6,9 Hz, 2H).

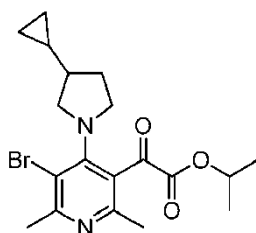


Una suspensión de ácido (4-(4-fluorofenetoxy)fenil)borónico (122 g, 469 mmol) y ácido 2,2'-(metilazanodil)diacético (76 g, 516 mmol) en tolueno anhidro (500 ml) y DMSO (200 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió, se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (5 x 200 ml), solución saturada de cloruro sódico (2 x 100 ml),

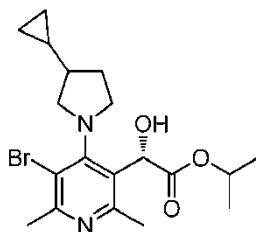
se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar una espuma de color naranja claro que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un 5-40 % de acetona/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (incremento del 5 % por cada 2 l) para dar 2-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (131,38 g, 354 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,92 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,17 (t, J=6,9 Hz, 2H), 4,00 (d, J=16,6 Hz, 2H), 3,76 (d, J=16,6 Hz, 2H), 3,08 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H). LCMS (M+H) = 372,3.



Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (1,0 g, 2,13 mmol), 2-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (0,87 g, 2,434 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,175 g, 0,426 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 2 M (7,99 ml, 15,98 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y agua (40,0 ml) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió PdOAc<sub>2</sub> (0,048 g, 0,213 mmol), se desgasificó durante 5 min y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó a continuación mediante Biotage (5-40 % de EtOAc/hexano) para dar 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (1,056 g, 82 % de rendimiento) como una espuma de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 3H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,07 (s an, 1H), 5,10 (spt, J=6,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 3,21 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,13 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,87 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,28 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,60 - 1,52 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,23 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,08 (d, J=12,3 Hz, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,66 (s, 3H). 1H de piperidina no se resolvió. LCMS (M+H) = 606,5.



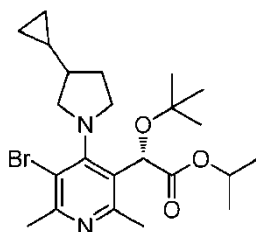
A una solución de 3-ciclopropilpirrolidina (250 mg, 2,25 mmol) y DIEA (1,178 ml, 6,74 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (15 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (752 mg, 2,25 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 18 h antes de ser enfriada, se concentró, y se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y se eluyó con gradiente (5 - 35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para dar 2-(5-bromo-4-(3-ciclopropilpirrolidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 745 mg (81 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,05-5,00 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (s an, 1H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 6H), 0,72-0,69 (m, 1H), 0,45-0,40 (m, 2H), 0,16-0,10 (m, 2H). UPLC (M+H) = 411,1.



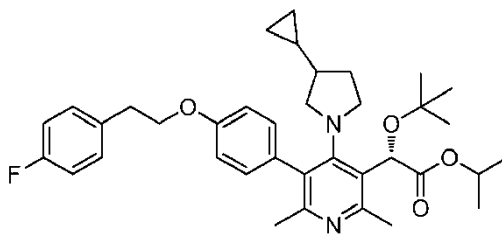
El benzo[d][1,3,2]dioxaborol (0,66 ml, 2,68 mmol; solución al 50 % en tolueno) se añadió a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(3-ciclopropilpirrolidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (730 mg, 1,78 mmol) y 0,6 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol 1 M (148 mg, 0,54 mmol) en tolueno (18 ml) se enfrió a -50 °C. La reacción se dejó calentar lentamente a -15 °C y se colocó en el congelador durante 18 h antes de interrumpirla con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (5 ml) y se agitó durante 20 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (5-50 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(3-ciclopropilpirrolidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (2S)-isopropilo, 540 mg (74 %) como una mezcla de diastereómeros; isómero principal. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,52 (s, 1H), 4,96-



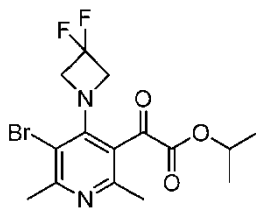
4,89 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,03 (s an, 1H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 6H), 0,76-0,75 (m, 1H), 0,43-0,41 (m, 2H), 0,15-0,14 (m, 2H). UPLC (M+H) = 413,2.



5 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(3-ciclopropilpirrolidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (2S)-isopropilo (525 mg, 1,28 mmol) y 0,15 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (10 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h en un recipiente sellado a presión, se diluyó con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (5-35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(3-ciclopropilpirrolidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (2S)-isopropilo, 264 mg (44 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,92/5,87 (s, 1H), 4,91-4,85 (m, 1H), 3,47/3,27 (s an, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,16/2,07 (s an, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 12H), 1,06-1,03 (m, 3H), 0,92-0,87/0,80-0,78 (m, 1H), 0,47-0,37 (m, 2H), 0,19-0,10 (m, 2H). UPLC (M+H) = 469,3.

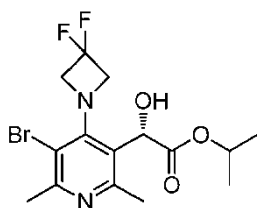


15 El Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (61,8 mg, 0,053 mmol) se añadió a una solución purgada con nitrógeno y desgasificada de 2-(5-bromo-4-(3-ciclopropilpirrolidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (2S)-isopropilo (125 mg, 0,27 mmol), ácido (4-(4-fluorofenetoxy)fenil)borónico (77 mg, 0,29 mmol), y fosfato de potasio tribásico (397 mg, 1,9 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml) y agua (0,9 ml). La mezcla de reacción se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 4 h a 90 °C, se enfrió, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico se secó (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g y la elución con gradiente (5-65 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(4-(3-ciclopropilpirrolidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (2S)-isopropilo, 80 mg (49,6 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,39-7,36 (m, 2H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,03-6,94 (m, 3H), 5,77/5,75 (s, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,21 (t, J=6,6 Hz, 2H) 3,17-3,13/3,01-2,97 (m, 1H), 3,05 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,70-2,67/2,63-2,60 (m, 1H), 2,42/2,41 (s, 3H), 2,07/2,05 (s, 3H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,42-1,22/1,03-0,97 (m, 2H), 1,19-1,17 (m, 3H), 1,14-1,10 (m, 12H), 0,52-0,47 (m, 1H), 0,32-0,23 (m, 2H), -0,30-0,15 (m, 2H). UPLC (M+H) = 603,5.

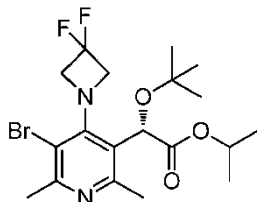


30 A una solución de 3,3-difluoroazetidina, HCl (1,099 g, 8,48 mmol) y DIEA (4,0 ml, 23,1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (40 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2,58 g, 7,1 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se concentró parcialmente, y se le dejó continuar otras 18 h antes de enfriarla, concentrarla, y cargarla (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 120 g y se eluyó con gradiente (5 - 35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera y dio 2-(5-bromo-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 368 mg (12 %). UPLC (M+H) = 393,1.

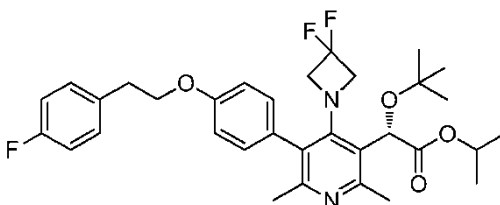
35



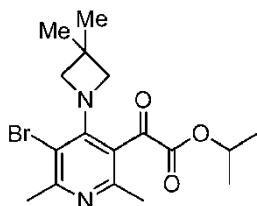
5 Los 0,33 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (166 mg, 1,38 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (360 mg, 0,920 mmol) y 0,28 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (77 mg, 0,28 mmol) en tolueno (10 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (5 ml), se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 20 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (5-60 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo, 186 mg (51 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,24 (s, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 2H), 4,54-4,51 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,19 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,13 (d, J=5,9 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 395,1.



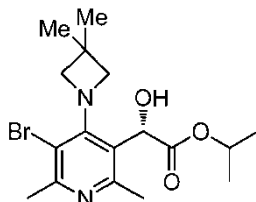
15 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (175 mg, 0,45 mmol) y 0,05 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (5 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h en un recipiente sellado a presión, se diluyó con DCM, se lavó con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g y la elución con gradiente (5-35 % de EtOAc/hexanos) usando una cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 88 mg (44 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,72 (s, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 2H), 4,59-4,15 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,19 (d, J=6,1 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 451,3.



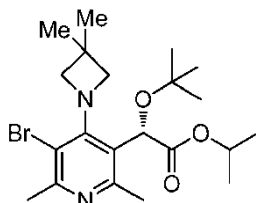
25 El Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (43,2 mg, 0,037 mmol) se añadió a una solución purgada con nitrógeno y desgasificada de 2-(5-bromo-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (84 mg, 0,187 mmol), ácido (4-(4-fluorofenetoxy)fenil)borónico (53,5 mg, 0,206 mmol), y carbonato de sodio (139 mg, 1,31 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,15 ml) y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 4 h a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g y la elución con gradiente (5-65 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 60 mg (55 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,04-6,95 (m, 3H), 5,22 (s, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,23 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,06 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,21 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,18 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H). UPLC (M+H) = 586,4.



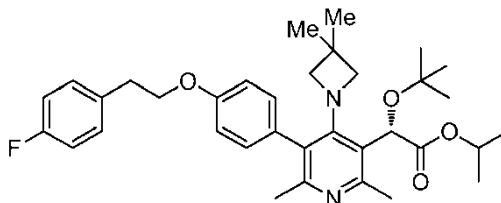
A una solución de 3,3-dimetilazetidina, HCl (1,0 g, 8,22 mmol) y DIEA (4,3 ml, 24,7 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (40 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2,75 g, 8,2 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se concentró, y se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (5 - 35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para dar 2-(5-bromo-4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 1,6 g (50,8 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,15-5,11 (m, 1H), 3,79 (s, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,2 Hz, 6H), 1,18 (s, 6H). UPLC (M+H) = 385,2.



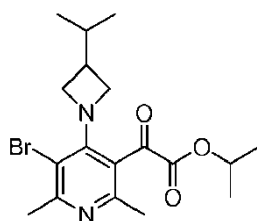
Los 1,5 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (751 mg, 6,26 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (1,6 g, 4,17 mmol) y 1,25 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (347 mg, 1,25 mmol) en tolueno (40 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (15 ml), se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 20 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (5-35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo, 987 mg (61 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,16 (s, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,13 (d, J=7,7 Hz, 2H), 4,04 (d, J=7,7 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,17 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,12 (d, J=6,2 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 387,2.



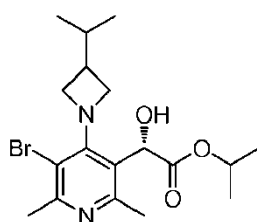
El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (970 mg, 2,5 mmol) y 0,5 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (20 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h en un recipiente sellado a presión, se diluyó con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (5-35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 578 mg (52 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 5,30 (s, 1H), 5,0-4,95 (m, 1H), 4,12 (d, J=7,2 Hz, 2H), 4,02 (s an, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s an, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,20 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,17 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H). UPLC (M+H) = 443,3.



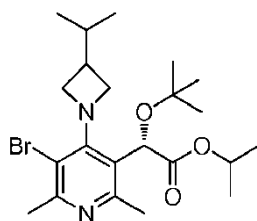
El Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (57,6 mg, 0,05 mmol) se añadió a una solución purgada con nitrógeno y desgasificada de 2-(5-bromo-4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (110 mg, 0,25 mmol), ácido (4-(4-fluorofenetoxi)fenil)borónico (71,3 mg, 0,27 mmol), y carbonato de sodio (185 mg, 1,74 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,6 ml) y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 4 h a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g y la elución con gradiente (5-65 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 97 mg (67,5 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,32 (s an, 1H), 7,14 (t, J=8,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,78 (s an, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,20 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,44 (s, 4H), 3,05 (t, J=6,6 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,21-1,18 (m, 6H), 1,11 (s, 9H), 1,02 (s, 6H). UPLC (M+H) = 577,5.



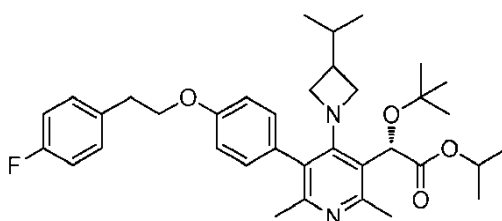
5 A una solución de 3-isopropilazetidina, HCl (1,0 g, 7,37 mmol) y DIEA (3,8 ml, 22,1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (35 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2,47 g, 7,38 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se concentró, y se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (5 - 35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para dar 2-(5-bromo-4-(3-isopropilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 895 mg (30,5 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,18-5,11 (m, 1H), 4,14 (t, J=8,8 Hz, 2H), 3,73 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,2 Hz, 6H), 0,79 (d, J=6,6 Hz, 6H). UPLC (M+H) = 399,2.



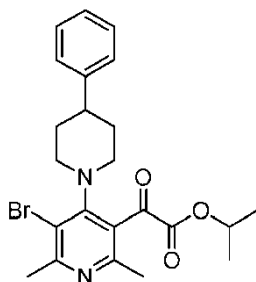
10 Los 0,7 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (396 mg, 3,3 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(3-isopropilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (875 mg, 2,2 mmol) y 0,66 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (183 mg, 0,66 mmol) en tolueno (20 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (5 ml), se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 20 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (5-35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(3-isopropilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo 621 mg (71 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,19 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,50 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J=8,4 Hz, 1H), 4,07 (t, J=7,0 Hz, 1H), 3,97 (t, J=7,3 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,17 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,12 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,83 (d, J=6,6 Hz, 6H). UPLC (M+H) = 401,3.



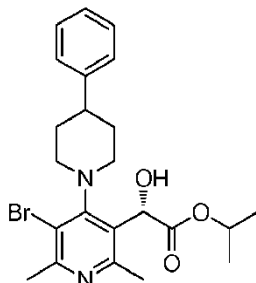
25 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(3-isopropilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (601 mg, 1,5 mmol) y 0,5 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (12 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h en un recipiente sellado a presión, se diluyó con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (5-50 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(3-isopropilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 621 mg (90 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,28 (s, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,57 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,40 (t, J=7,7 Hz, 1H), 4,02 (t, J=7,0 Hz, 1H), 3,91 (t, J=7,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,84 (d, J=6,6 Hz, 6H). UPLC (M+H) = 457,4.



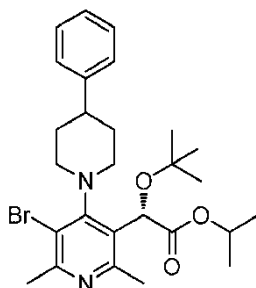
5 El Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (38,1 mg, 0,033 mmol) se añadió a una solución purgada con nitrógeno y desgasificada de 2-(5-bromo-4-(3-isopropilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (150 mg, 0,33 mmol), ácido (4-(4-fluorofenetoxi)fenil)borónico (94 mg, 0,36 mmol), y carbonato de sodio (209 mg, 1,98 mmol) en dioxano (4,5 ml) y agua (0,9 ml) y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 4 h a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g y la elución con gradiente (5-75 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-4-(3-isopropilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 152 mg (78 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,39-7,36 (m, 2H), 7,31-7,30 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,03-4,98 (m, 1H), 4,21 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,43-3,25 (serie m, 4H), 3,05 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,21-1,19 (m, 6H), 1,10 (s, 9H), 0,68 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,63 (d, J=6,6 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 591,6.



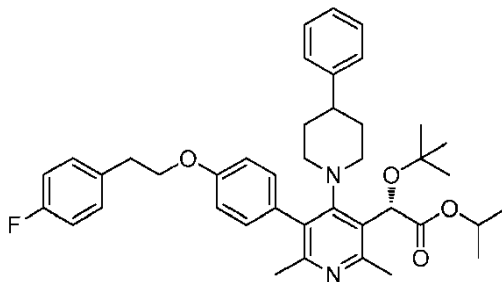
15 A una solución de 4-fenilpiperidina (1,25 g, 7,75 mmol) y DIEA (4,1 ml, 23,3 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (40 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2,59 g, 7,75 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se concentró, y se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (5 - 35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para dar 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 2,63 g (74 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34-7,31 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 5,11-5,06 (m, 1H), 3,50 (s an, 2H), 2,94 (s an, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,60 (s an, 2H), 1,26 (d, J=6,2 Hz, 6H). UPLC (M+H) = 461,05.



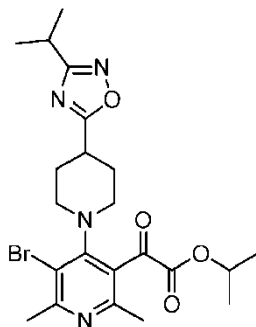
25 Los 2,2 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (1,22 g, 10,2 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2,6 g, 5,66 mmol) y 1,7 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (471 mg, 1,7 mmol) en tolueno (50 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (15 ml), se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 20 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (5-45 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidín-1-il)piridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo, 2,0 g (71 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34-7,29 (m, 4H), 7,22-7,19 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 4H), 1,14 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,07 (d, J=5,9 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 463,2.



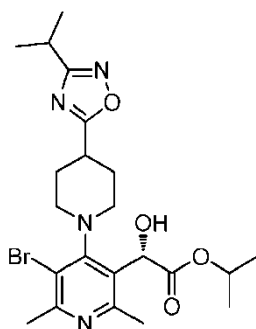
El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (1,95 g, 1,5 mmol) y 0,6 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (25 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h en un recipiente sellado a presión, se diluyó con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (5-50 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 970 mg (44,4 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,36-7,33 (m, 2H), 7,29-7,28 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 3,98 (s an, 1H), 3,41 (s an, 1H), 3,12 (s an, 1H), 2,98 (s an, 1H), 2,71 (s an, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,93 (s an, 1H), 1,82-1,75 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,15 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,07 (d, J=5,9 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 519,2.



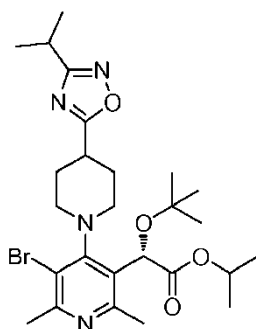
El Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (33,5 mg, 0,029 mmol) se añadió a una solución purgada con nitrógeno y desgasificada de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (150 mg, 0,29 mmol), ácido (4-(4-fluorofenetoxy)fenil)borónico (83 mg, 0,32 mmol), y carbonato de sodio (184 mg, 1,74 mmol) en dioxano (4,5 ml) y agua (0,9 ml) y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 4 h a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g y la elución con gradiente (5-65 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 98 mg (52 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,42-7,39 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,17-7,13 (m, 5H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 4,98-4,93 (m, 1H), 4,25 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,08 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,47 (s an, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s an, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,57 (s an, 2H), 1,18 (s an, 12H), 1,14 (d, J=5,5 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 653,5.



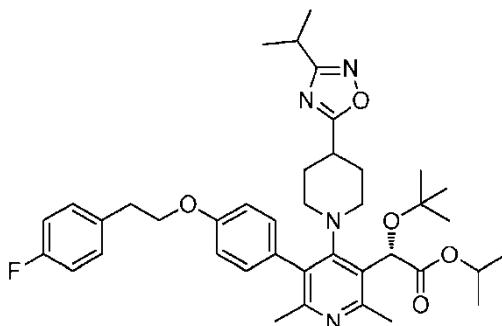
A una solución de 3-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol, HCl (1,70 g, 7,35 mmol) y DIEA (5,1 ml, 29,4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (40 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2,46 g, 7,35 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se concentró, y se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (5 - 35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para dar 2-(5-bromo-4-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 970 mg (27 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,04 (s an, 1H), 3,18 (s an, 2H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,89 (s an, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,64 (s an, 2H), 1,26-1,24 (m, 12H). UPLC (M+H) = 495,2.



5 Los 1,6 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (416 mg, 3,47 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (950 mg, 1,93 mmol) y 0,6 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (160 mg, 0,58 mmol) en tolueno (20 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (5 ml), se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 20 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se filtró, y se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (5-60 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo, 550 mg (58 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,98/5,87 (s, 1H), 4,95-4,92 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 3H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,14 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,08 (d, J=5,9 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 497,2.

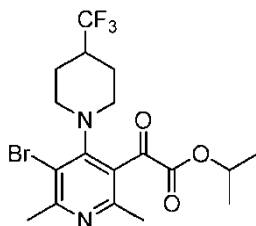


15 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (540 g, 1,1 mmol) y 0,15 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (8 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h en un recipiente sellado a presión, se diluyó con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (5-65 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 469 mg (78 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,15 (s an, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,93-2,78 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,17-2,02 (m, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,26 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,16-1,14 (m, 12H), 1,07 (d, J=5,9 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 553,2.

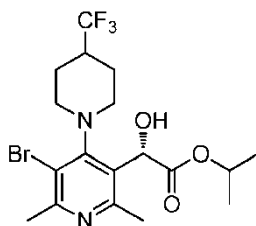


25 El diacetoxipaladio (6,11 mg, 0,027 mmol) se añadió a una solución purgada con nitrógeno y desgasificada de 2-(5-bromo-4-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (150 mg, 0,272 mmol), 2-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (111 mg, 0,299 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (22,30 mg, 0,054 mmol), y fosfato de potasio tribásico

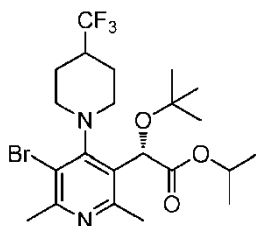
(432 mg, 2,040 mmol) en dioxano (4,5 ml) y agua (0,9 ml) y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 4 h a 80 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g y la elución con gradiente (5-85 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-4-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 34,3 mg (18,4 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41-7,39 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,03 (s an, 2H), 6,96-6,94/6,87-6,86/6,80-6,78 (serie m, 1H), 5,98 (s an, 1H), 4,95 (s an, 1H), 4,24 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,08 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,80 (s an, 1H), 1,62-1,47 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 12H), 1,14 (s, 9H). UPLC (M+H) = 687,5.



A una solución de 4-(trifluorometil)piperidina HCl (1,7 g, 8,97 mmol) y DIEA (3,13 ml, 17,9 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (15 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (3,0 g, 8,97 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se enfrió, se diluyó con éter, se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (5 - 20 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para dar 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 2,9 g (71 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,25-5,20 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,15 (dt, J=12,5, 2,0 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,79 (dc, J=12,4, 4,1 Hz, 2H) 1,43 (d, J=6,2 Hz, 6H). UPLC (M+H) = 453,2.



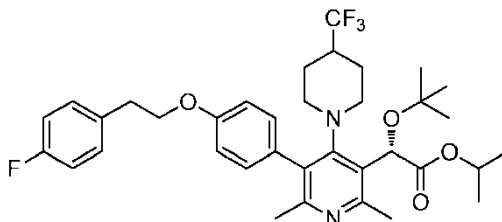
Los 1,4 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (797 mg, 6,65 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2 g, 4,43 mmol) y 0,89 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (246 mg, 0,89 mmol) en tolueno (40 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (0-30 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-hidroxiacetato de isopropilo, 2,04 g (100 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,97/5,82 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 3,65 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,99 (d, J=9,5 Hz, 1H), 2,85 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s an, 1H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,15 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,07 (d, J=6,2 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 453,4.



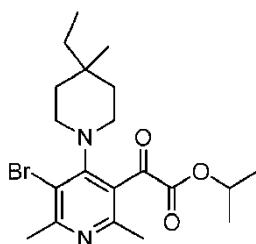
El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-hidroxiacetato (1,9 g, 4,19 mmol) y 0,4 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (20 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h en un recipiente sellado a presión, después de lo cual se volvió a enfriar, y se añadieron 0,4 ml adicionales de HClO<sub>4</sub> al 70 %, y la reacción se agitó durante 24 h a ta. La reacción se diluyó a continuación con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó



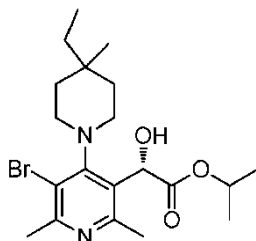
sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (5-12 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 1,9 g (90 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 6,11 (s an, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 3,84 (s an, 1H), 3,209 (s an, 1H), 3,08 (s an, 1H), 2,89 (s an, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,44 (s an, 3H), 1,96 (s an, 1H), 1,86 (s an, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,07 (d, J=6,3 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 511,4.



Se añadió acetato de paladio (II) (6,61 mg, 0,029 mmol) a una solución desgasificada con argón de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (150 mg, 0,294 mmol), 2-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (120 mg, 0,324 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (24,18 mg, 0,059 mmol) y fosfato de potasio tribásico (469 mg, 2,208 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se agitó durante 16 h a 80 °C y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (0-100 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 155 mg (82 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41-7,38 (m, 2H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,15 (t, J=8,4 Hz, 2H), 7,02-6,98 (m, 3H), 5,92 (s an, 1H), 4,96 (s an, 1H), 4,23 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,42 (s an, 2H), 3,07 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,60 (s an, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,06 (s an, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,13 (s an, 12H). UPLC (M+H) = 647,4.

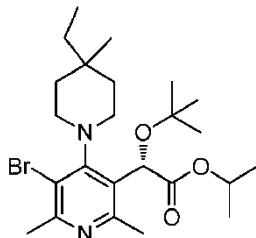


A una solución de 4-etil-4-metilpiperidina (0,760 g, 5,98 mmol) y DIEA (2,1 ml, 11,9 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (15 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2,0 g, 5,98 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se enfrió, se diluyó con éter, se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (5 - 15 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para dar 2-(5-bromo-4-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo 2,51 g (99 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,07-5,02 (m, 1H), 3,32 (s an, 2H), 3,18 (s an, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,29-1,28 (m 12H), 0,89 (s, 3H), 0,80 (t, J=7,3 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 427,3.

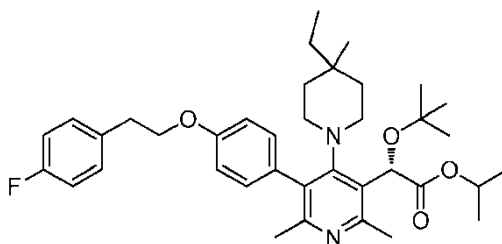


Los 2,2 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (1,23 g, 10,4 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2,2 g, 5,17 mmol) y 2,1 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (570 mg, 2,1 mmol) en tolueno (50 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-50 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de isopropil

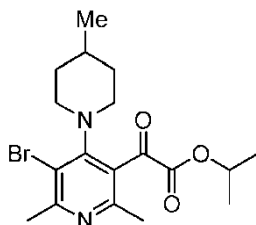
(S)-isopropilo, 2,2 g (100 %) como una mezcla de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,93 (m, 1H), 4,96-4,92 (m, 1H), 3,72 (t,  $J=11,7$  Hz, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,52 (t,  $J=10,6$  Hz, 1H), 3,44 (s an, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,46-1,45 (m, 4H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,14 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 1,07 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 0,95/0,88 (s, 3H), 0,83 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H). UPLC (M+H) = 429,3.



5 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (1,9 g, 4,19 mmol) y 0,6 ml de  $\text{HClO}_4$  al 70 % en DCM (15 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h en un recipiente sellado a presión, después de lo cual se volvió a enfriar, y se añadieron 0,4 ml adicionales de  $\text{HClO}_4$  al 70 % a 0 °C, y la reacción se agitó durante 24 h a ta. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (5-12 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 1,67 g (64 %) como una mezcla de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (s an, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 3,98 (s an, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,53-1,43 (m, 4H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,14 (s an, 12H), 1,07 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 0,99/0,91 (s, 3H), 0,8 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H). UPLC (M+H) = 485,4.

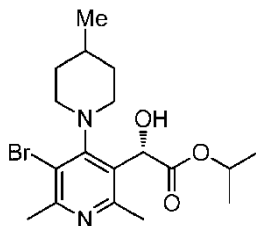


20 El  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (71 mg, 0,062 mmol) se añadió a una solución purgada con nitrógeno y desgasificada de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (150 mg, 0,31 mmol), ácido (4-(4-fluorofenetoxi)fenil)borónico (89 mg, 0,34 mmol) y fosfato de potasio tribásico (494 mg, 2,3 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1,25 ml) y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 24 h a 80 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (0-25 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)-fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 148 mg (77 %) como una mezcla de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,38-7,36 (m, 2H), 7,21 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,13 (t,  $J=7,7$  Hz, 2H), 7,04-7,01 (m, 3H), 5,96 (s an, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,49-3,48 (m, 2H), 3,05 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,70 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,18 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 1,14-1,12 (m, 12H), 0,73-0,53 (m, 6H). UPLC (M+H) = 619,6.

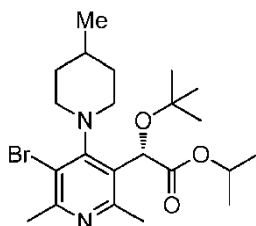


30 A una solución de 4-metilpiperidina (593 mg, 5,98 mmol) y DIEA (2,1 ml, 12 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (15 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2,0 g, 5,98 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se enfrió, se diluyó con éter, se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (5 - 35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera y dio 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 1,99 g (84 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,08-5,03 (m, 1H), 3,41-3,39 (m, 2H), 2,83 (s an, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,58 (d,  $J=12,5$  Hz, 2H), 1,44 (s an, 1H), 1,29 (d,  $J=6,2$  Hz, 6H), 1,09-1,07 (m, 2H), 0,92 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H).

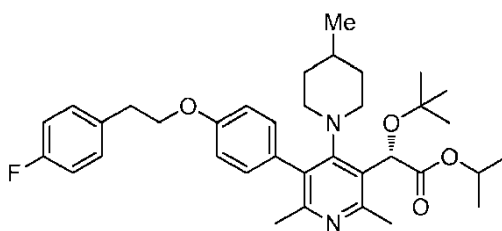
UPLC (M+H) = 399,2.



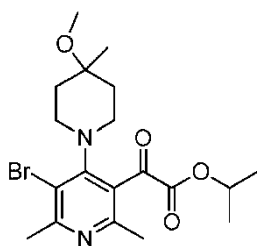
5 Los 2,0 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (2,3 g, 9,56 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (1,9 g, 4,78 mmol) y 1,9 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (530 mg, 1,9 mmol) en tolueno (45 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-30 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo, 1,9 g (100 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,94 (s, 1H), 4,94 (dt, J=12,3, 6,3 Hz, 1H), 3,57 (t, J=11,0 Hz, 1H), 3,34 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J=11 Hz, 1H), 2,76 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,43 (s an, 1H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,07 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,2 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 401,2.



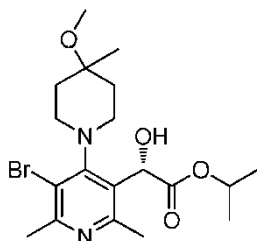
15 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (2,25 g, 5,63 mmol) y 0,53 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (30 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 72 h en un recipiente sellado a presión. La reacción se diluyó a continuación con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-12 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 1,82 g (71 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,16 (s, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,24 (t, J=10,6 Hz, 1H), 2,98 (d, J=9,9 Hz, 1H), 2,74 (s an, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,73 (s an, 1H), 1,62 (s an, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,16-1,14 (m, 12H), 1,07 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,97 (d, J=6,2 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 457,3.



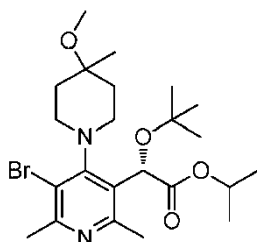
30 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (76 mg, 0,066 mmol) se añadió a una solución desgasificada con argón de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (150 mg, 0,329 mmol), 2-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (94 mg, 0,362 mmol), fosfato de potasio tribásico (524 mg, 2,47 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) agitada en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 16 h a 80 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (0-20 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 139 mg (72 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,03 - 6,94 (m, 3H), 5,97 (s an, 1H), 4,96 (dt, J=12,3, 6,3 Hz, 1H), 4,23 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 4H), 3,07 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,75 (t, J=11,4 Hz, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,37 (s an, 1H), 1,19 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,15-1,13 (m, 12H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,84 (d, J=5,1 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 591,56.



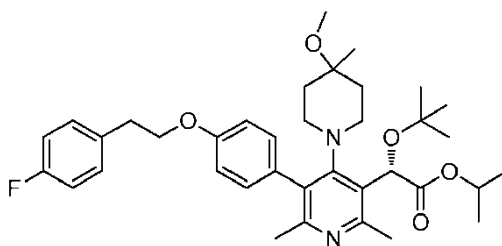
5 A una solución de 4-metoxi-4-metilpiperidina, HCl (1,0 g, 6,04 mmol) y DIEA (4,2 ml, 24,5 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (30 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (3,4 g, 6,04 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se enfrió, se diluyó con éter, se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (5 - 35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera y dio 2-(5-bromo-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 1,57 g (61 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,08 - 5,03 (m, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,67 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,43 (s an, 2H), 1,29 (d, J=6,2 Hz, 6H), 1,11 (s, 3H). UPLC (M+H) = 429,3.



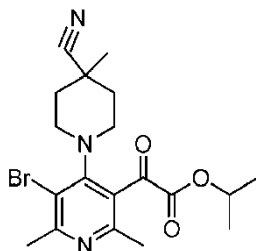
15 Los 1,55 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (870 mg, 7,25 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (1,55 g, 3,63 mmol) y 1,45 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (402 mg, 1,45 mmol) en tolueno (30 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-30 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo, 1,48 g (95 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,89 (s an, 1H), 4,95 - 4,92 (m, 1H), 3,78 (t, J=11,0 Hz, 1H), 3,53 (t, J=10,6 Hz, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,25 (s an, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 2H), 1,15-1,16 (m, 6H), 1,07 (d, J=6,2 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 431,3.



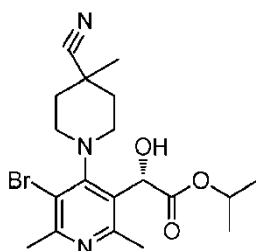
25 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (1,45 g, 3,38 mmol) y 0,32 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (30 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 48 h en un recipiente sellado a presión. La reacción se diluyó a continuación con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-30 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 1,35 g (82 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,18 (s an, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,01 (s an, 1H), 3,46 (t, J=11,0 Hz 1H), 3,37-3,28 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,79-1,51 (serie m, 4H), 1,16-1,14 (m, 15H), 1,07 (d, J=6,2 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 487,4.



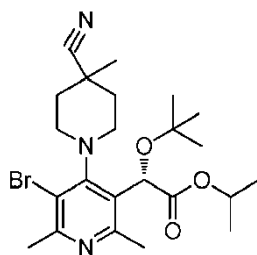
Se añadió  $\text{PD}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (143 mg, 0,124 mmol) a una solución desgasificada con argón de 2-(5-bromo-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (300 mg, 0,618 mmol), 2-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (177 mg, 0,68 mmol), fosfato de potasio tribásico (984 mg, 4,63 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) agitada en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 16 h a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (0-50 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 300 mg (78 %) como una mezcla de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,04-7,00 (m, 3H), 5,98 (s an, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 2H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 2H), 1,18 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 1,14-1,12 (m, 12H), 1,00/0,81 (s, 3H). UPLC (M+H) = 621,6.



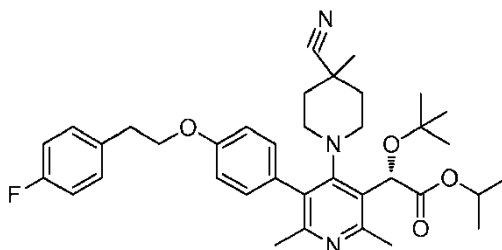
A una solución de 4-metilpiperidina-4-carbonitrilo, HCl (1,0 g, 6,22 mmol) y DIEA (4,4 ml, 24,9 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (30 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (2,1 g, 6,22 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 72 h; se enfrió, se diluyó con éter, se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (5 - 35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para dar 2-(5-bromo-4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 1,0 g (38 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,08 - 5,03 (m, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,92 (d,  $J=12,4$  Hz, 2H), (falta 2H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (d,  $J=5,9$  Hz, 6H). UPLC (M+H) = 424,3.



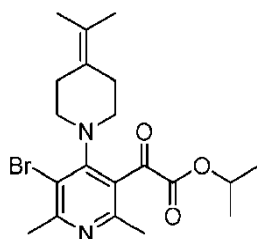
Los 1,55 ml de benzo[*d*][1,3,2]dioxaborol (443 mg, 3,69 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (780 mg, 1,85 mmol) y 0,74 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (205 mg, 0,74 mmol) en tolueno (18 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M, se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , solución saturada de cloruro sódico, y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-30 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo, 674 mg (86 %) como una mezcla de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5,89 (s, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,78 (dt,  $J=11,7, 3,7$  Hz, 1H), 3,06 (d,  $J=12,2$  Hz, 1H), 2,86 (d,  $J=12,2$  Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,94-1,86 (m, 3H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,24 (d,  $J=6,1$  Hz, 3H), 1,15 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H). UPLC (M+H) = 426,3.



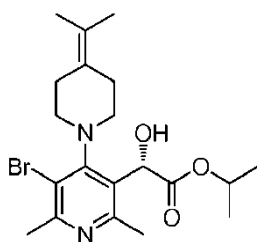
5 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (670 mg, 1,58 mmol) y 0,15 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (15 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 48 h en un recipiente sellado a presión. La reacción se diluyó a continuación con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-50 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 651 mg (86 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,06 (s an, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,03 (s an, 1H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,00 (s an, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (s an, 1H), 1,93 (s an, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,58 (s an, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,15-1,13 (m, 12H), 1,05 (d, J=6,2 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 482,4.



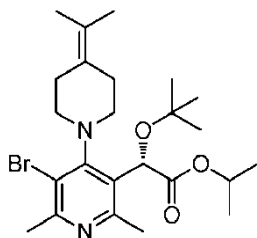
15 Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (144 mg, 0,125 mmol) una solución desgasificada con argón de 2-(5-bromo-4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (300 mg, 0,624 mmol), 2-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (179 mg, 0,687 mmol), fosfato de potasio tribásico (994 mg, 4,68 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (0,8 ml) agitada en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 16 h a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (0-70 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 291 mg (76 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,38 - 7,3 (m, 2H), 7,19 (s an, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 2H), 5,91 (s an, 1H), 4,94 (s an, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 4H), 3,05 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,80 (s an, 1H), 1,69 (s an, 1H), 1,55 (s an, 1H), 1,34-1,32 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,18 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,15-1,1 (m, 12H). UPLC (M+H) = 616,6.



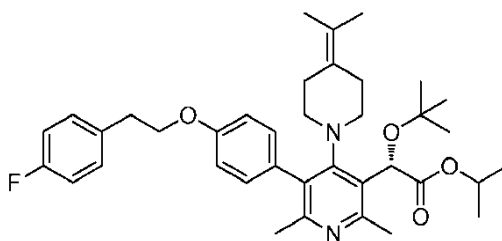
25 A una solución de 4-(propan-2-ilideno)piperidina (500 mg, 3,99 mmol) y DIEA (2,1 ml, 11,98 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (30 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (1,48 g, 3,99 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se enfrió, se diluyó con éter, se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (0 - 35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera y dio 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(propan-2-ilideno)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 1,04 g (61,8 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,09-5,04 (m, 1H), 3,50-3,48 (s an, 2H), 3,03 (s an, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s an, 4), 1,64 (s, 6H), 1,25 (d, J=6,2 Hz, 6H). UPLC (M+H) = 425,3.



5 El 1,0 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (567 mg, 4,72 mmol) se añadió a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(propan-2-ilideno)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (1,0 g, 2,36 mmol) y 0,95 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (262 mg, 0,95 mmol) en tolueno (20 ml) a -60 °C y se dejó calentar a -15 °C antes de colocarlo en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-60 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(propan-2-ilideno)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo, 1,0 g (100 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,90 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,95 (dt, J=12,3, 6,2 Hz, 1H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,23 (t, J=10,6 Hz, 1H), 2,86 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,15 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,08 (d, J=6,2 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 427,2.

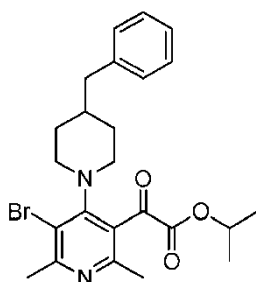


15 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(propan-2-ilideno)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (1,0 g, 2,3 mmol) y 0,30 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (30 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 48 h en un recipiente sellado a presión. La reacción se diluyó a continuación con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-50 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(propan-2-ilideno)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 1,0 g (67 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,24 (s an, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 3,68 (s an, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,06 (s an, 1H), 2,83 (s an, 1H), 2,72 (s an, 1H), 2,59 (s an, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,17-1,15 (m, 12H), 1,08 (d, J=6,2 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 483,2.

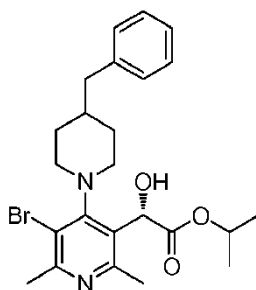


25 El diacetoxipaladio (11,5 mg, 0,051 mmol) se añadió a una solución purgada y desgasificada con argón de 2-(5-bromo-2,6-dimetil-4-(4-(propan-2-ilideno)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (247 mg, 0,513 mmol), 2-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (209 mg, 0,564 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (42,0 mg, 0,103 mmol), y fosfato de potasio tribásico (817 mg, 3,85 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 16 h a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (0-35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-(propan-2-ilideno)piperidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 155 mg (49 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,39-7,36 (m, 2H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,4 Hz, 2H), 6,99 (t, J=8,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,05 (s an, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,22 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,34 (s an, 2H), 3,05 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,56 (s an, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35 (s an, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,83 (s an, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,21 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,16-1,14 (m, 12H). UPLC (M+H) = 617,4.

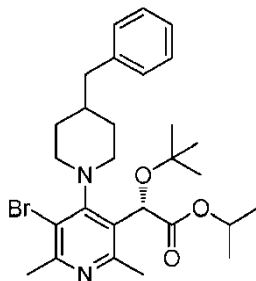
35



5 A una solución de 4-bencilpiperidina (0,80 g, 4,56 mmol) y DIEA (2,4 ml, 13,7 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (30 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (1,7 g, 4,56 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 18 h; se enfrió, se diluyó con éter, se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (0 - 25 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera y dio 2-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 1,48 g (68 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,3-7,27 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 3H), 5,09-5,04 (m, 1H), 3,23 (s an, 2H), 2,84 (s an, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,61 (s an, 1), 1,55 (d, J=13,6 Hz, 2H), 1,30 (d, J=6,2 Hz, 6H), 1,14 (s an, 2H). UPLC (M+H) = 475,2.



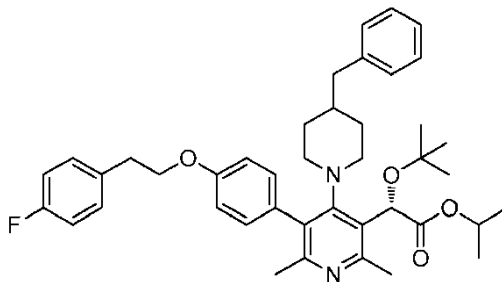
15 Los 1,3 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (709 mg, 5,91 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (1,4 g, 2,96 mmol) y 1,2 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (328 mg, 1,18 mmol) en tolueno (30 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-50 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo como una mezcla de diastereómeros, 1,4 g (100 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30-7,27 (m, 2H), 7,19-7,18 (m, 3H), 5,95/5,93 (s, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 3,53 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,31 (t, J=11,7 Hz, 1H), 3,25 (s an, 1H), 2,87 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,77 (d, J=10,6 Hz, 1H), 2,55/2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,60-1,52 (m, 3H), 1,38-1,63 (m, 2H), 1,14 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,05 (d, J=5,9 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 477,1.



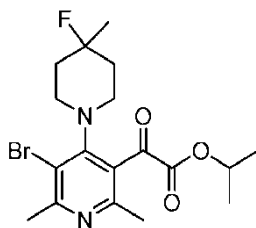
25 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (1,35 g, 2,84 mmol) y 0,27 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (25 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 48 h en un recipiente sellado a presión. La reacción se diluyó a continuación con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-25 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 1,27 g (84 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30-7,27 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 3H), 6,12 (s an, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,20 (t, J=12,5 Hz, 1H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,74 (s an, 1H), 2,60 (d, J=5,1 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,68 (s an, 2H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H), 1,06 (d,



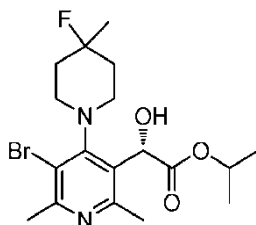
$J=6,2$  Hz, 3H). UPLC (M+H) = 533,3.



El diacetoxipaladio (11,3 mg, 0,05 mmol) se añadió a una solución purgada y desgasificada con argón de 2-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-bromo-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (267 mg, 0,502 mmol), 2-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxaborocano-4,8-diona (205 mg, 0,553 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (41 mg, 0,10 mmol), y fosfato de potasio tribásico (800 mg, 3,77 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (0,8 ml) y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 16 h a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (0-35 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 131 mg (39 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,43-7,37 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 4H), 7,10 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 6,99-6,92 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,21 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 3,37-3,37 (m, 4H), 3,06 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 2,46 (s an, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,70 (t,  $J=8,8$  Hz, 1H), 1,45-1,43 (m, 1H), 1,37-1,34 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 2H), 1,18 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 1,14 (d,  $J=3,2$  Hz, 3H), 1,09 (m, 9H). UPLC (M+H) = 667,5.

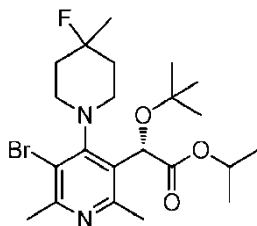


A una solución de 4-fluoro-4-metilpiperidina, HCl (0,50 g, 3,25 mmol) y DIEA (2,3 ml, 13,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (30 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (1,2 g, 3,25 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se enfrió, se diluyó con éter, se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y se eluyó con gradiente (0 - 25 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para dar 2-(5-bromo-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo, 678 mg (50 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,09-5,05 (m, 1H), 3,34 (s an, 2H), 2,85 (s an, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,81-1,77 (m 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,37/1,33 (s, 3H), 1,28 (d,  $J=6,2$  Hz, 6H). UPLC (M+H) = 417,1.

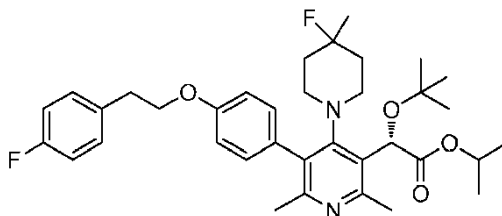


Los 0,67 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (751 mg, 3,13 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (650 mg, 1,57 mmol) y 0,63 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (174 mg, 0,63 mmol) en tolueno (15 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-50 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo, 620 mg (95 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,88/5,86 (s, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,56 (t,  $J=11,4$  Hz, 1H), 3,23/3,03 (s an, 1H), 2,76-2,74/2,65-2,62 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,91-1,71 (m, 4H), 1,39/1,35 (s, 3H), 1,14 (d,  $J=5,9$  Hz, 3H), 1,07 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H). UPLC (M+H)

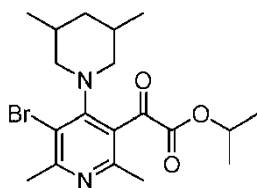
= 419,1.



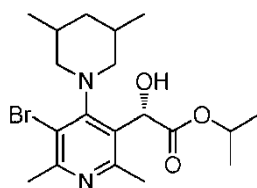
5 El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (600 mg, 1,44 mmol) y 0,14 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (15 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 5 días. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-25 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 529 mg (78 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (s an, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,04 (s an, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,37-3,36 (m, 1H), 2,85 (s an, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,44 (s an, 3H), 1,95-1,67 (m, 4H), 1,42/1,36 (s, 3H), 1,17-1,14 (m, 12H), 1,0 (d, J=6,2 Hz, 3H). UPLC (M+H) = 475,2.



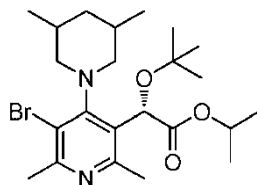
15 El diacetoxipaladio (4,0 mg, 0,018 mmol) se añadió a una solución purgada y desgasificada con argón de 2-(5-bromo-4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (85 mg, 0,18 mmol), 2-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxaborocano-4,8-diona (73,3 mg, 0,197 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (14,7 mg, 0,036 mmol), y fosfato de potasio tribásico (286 mg, 1,34 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 16 h a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (0-40 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 85,1 mg (78 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 2H), 7,02-7,00 (m, 3H), 5,94 (s an, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,22 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,41-3,39 (m, 4H), 3,06 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,47 (s an, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,69-1,43 (m, 4H), 1,24 (s an, 3H), 1,18 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,13 (s an, 12H). UPLC (M+H) = 609,4.



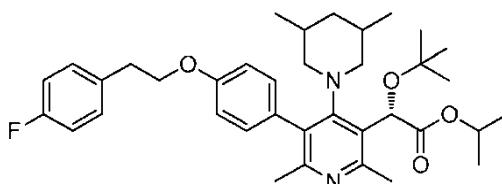
30 A una solución de 3,5-dimetilpiperidina (1,1 g, 9,86 mmol) y DIEA (3,1 ml, 18 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (40 ml) se le añadió 2-(5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (3,0 g, 8,87 mmol) a ta. La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) y se agitó durante 24 h; se enfrió, se concentró y se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 120 g y se eluyó con gradiente (5 - 15 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera para dar 2-(5-bromo-4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo 756 mg (20 %) como una mezcla de diastereómeros. Una muestra del producto se sometió a HPLC prep en una columna Waters-Atlantis (30 x 100 mm S5) eluyendo durante 15 min con un gradiente de 10-100 % B (MeOH/agua/TFA), dando dos bandas. El isómero principal. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,21-5,14 (m, 1H), 2,87 (s an, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,77-1,71 (m, 3H), 1,29 (d, J=6,2 Hz, 6H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 6H), 0,68 (c, J=11,9 Hz, 1H). UPLC (M+H) = 413,15.



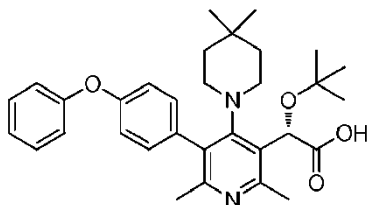
Los 1,7 ml de benzo[d][1,3,2]dioxaborol (426 mg, 3,56 mmol) se añadieron a una solución purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxoacetato de isopropilo (975 mg, 2,37 mmol) y 0,7 ml de (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (197 mg, 0,7 mmol) en tolueno (28 ml) a -60 °C y se dejaron calentar a -15 °C antes de colocarlos en el congelador durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 80 g y la elución con gradiente (0-30 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-((3,5-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo, 720 mg (58 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,36 (s, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,71-2,70 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93 (s an, 1H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,30-1,17 (m, 6H), 0,90-0,88 (m, 6H), 0,74 (c, J=12,5 Hz, 1H). UPLC (M+H) = 415,3.



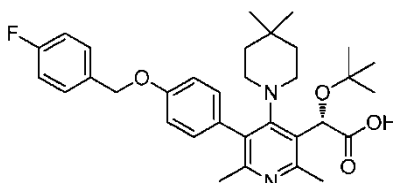
El isobutileno gaseoso se burbujeó en una solución enfriada (0 °C), purgada con nitrógeno de 2-(5-bromo-4-((3,5-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de (S)-isopropilo (710 mg, 1,7 mmol) y 0,17 ml de HClO<sub>4</sub> al 70 % en DCM (25 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 24 h en un recipiente sellado a presión. La reacción se diluyó a continuación con DCM, se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g y la elución con gradiente (0-12 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(5-bromo-4-((3,5-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo, 373 mg (46 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,22 (s, 1H), 5,07-5,02 (m, 1H), 3,38 (t, J=10,7 Hz, 1H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,86 (t, J=10,9 Hz, 1H), 2,76 (s an, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,86-1,84 (m, 3H), 1,22 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,81-0,74 (m, 1H). UPLC (M+H) = 471,4.



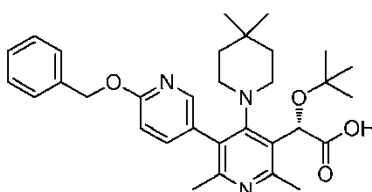
El diacetoxipaladio (5 mg, 0,021 mmol) se añadió a una solución purgada y desgasificada con argón de 2-(5-bromo-4-((3,5-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (100 mg, 0,213 mmol), 2-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (87 mg, 0,234 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (17,5 mg, 0,043 mmol), y fosfato de potasio tribásico (339 mg, 1,6 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,6 ml) y se agitó en un recipiente a presión con tapón de rosca durante 16 h a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g y la elución con gradiente (5-65 % de EtOAc/hexanos) usando una estación de cromatografía Isolera dio 2-(terc-butoxi)-2-(4-((3,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo, 45 mg (35 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,94-6,93 (m, 1H), 5,91 (s an, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,39-3,39 (m, 3H), 3,32-3,21 (m, 1H), 3,06 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,74 (d, J=5,5 Hz, 3H), 0,54 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,29-0,22 (m, 1H). UPLC (M+H) = 605,7.

**Ejemplo 1**

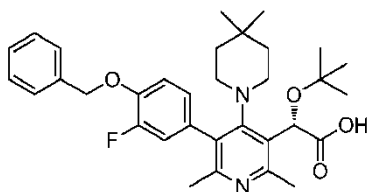
Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-fenoxifenil)piridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,016 g, 0,029 mmol) y LiOH (7,03 mg, 0,294 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-fenoxifenil)piridin-3-il)acético (0,0132 g, 0,026 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,40 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,03-7,08 (m, 2H), 6,01 (s an, 1H), 3,35-3,70 (m, 1H), 2,80-3,08 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,28-2,38 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,06-2,21 (m, 1H), 1,18-1,42 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 0,82 (s an, 3H), 0,75 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 517,4.

**Ejemplo 2**

Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0372 g, 0,065 mmol) y LiOH (0,015 g, 0,645 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0318 g, 0,058 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,49 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 3H), 5,78 (s an, 1H), 5,07-5,15 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,25-1,37 (m, 4H), 1,23 (s, 9H), 0,78 (s an, 6H). Faltan 4H de piperidina. LCMS (M+H) = 549,5.

**Ejemplo 3**

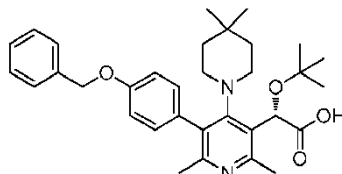
Una solución de 2-(6'-(benciloxi)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,014 g, 0,025 mmol) y LiOH (5,99 mg, 0,250 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(6'-(benciloxi)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(terc-butoxi)acético (0,0089 g, 0,017 mmol, 66,9 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (d, J=2,2 Hz, 0,5H), 7,99 (d, J=1,7 Hz, 0,5H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,33-7,45 (m, 3H), 6,94 (dd, J=5,8, 8,4 Hz, 1H), 5,93 (s an, 1H), 5,40-5,55 (m, 2H), 3,40-3,70 (m, 0,5H), 2,74-3,11 (m, 0,5H), 2,67 (s, 3H), 2,28 (s, 1,5H), 2,25 (s, 1,5H), 1,94-2,20 (m, 1H), 1,27-1,40 (m, 4H), 1,25 (s, 4,5H), 1,24 (s, 4,5H), 0,80 (s an, 6H). LCMS (M+H) = 532,4.

**Ejemplo 4**

Una mezcla de 2-(5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,019 g, 0,033 mmol) y LiOH (7,89 mg, 0,329 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-4-

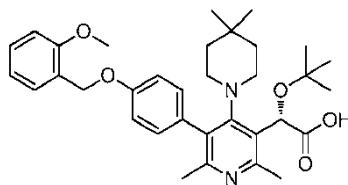
(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético (0,0162 g, 0,030 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,51 (m, 2H), 7,42 (dt,  $J=3,0, 7,3$  Hz, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,08 (t,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,03 (dd,  $J=1,9, 11,5$  Hz, 0,5H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,80 (d,  $J=8,2$  Hz, 0,5H), 5,83 (s an, 0,6H), 5,78 (s an, 0,4H), 5,18-5,26 (m, 2H), 2,74 (s, 1,3H), 2,72 (s, 1,7H), 2,27 (s, 1,7H), 2,26 (s, 1,3H), 1,26-1,39 (m, 4H), 1,23 (s, 9H), 0,82 (s an, 6H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 549,47.

### Ejemplo 5



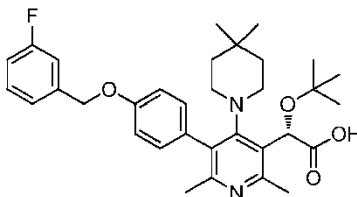
Una mezcla de 2-(5-(4-(benziloxy)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0224 g, 0,040 mmol) y LiOH (9,60 mg, 0,401 mmol) en 9:1 EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(5-(4-(benziloxy)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético (0,018 g, 0,034 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-7,49 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,97-7,08 (m, 3H), 5,65 (s an, 1H), 5,09-5,18 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,23-1,38 (m, 4H), 1,20 (s, 9H), 0,77 (s an, 6H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 531,4.

### Ejemplo 6

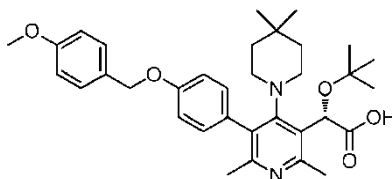


Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((2-metoxibencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,036 g, 0,061 mmol) y LiOH (0,015 g, 0,611 mmol) en 9:1 EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((2-metoxibencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0247 g, 0,044 mmol, 72,0 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (dd,  $J=1,5, 7,5$  Hz, 1H), 7,34 (dt,  $J=1,7, 7,8$  Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 3H), 7,01 (dt,  $J=1,0, 7,5$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 5,94 (s an, 1H), 5,17-5,24 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,61 (s an, 1H), 2,90 (s an, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,24 (s, 9H), 0,88 (s an, 3H), 0,68 (s an, 3H). 6H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 561,4.

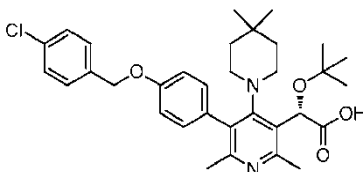
### Ejemplo 7



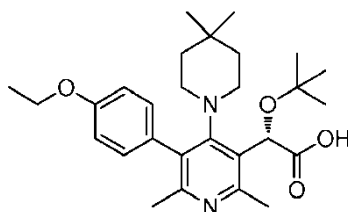
Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato (S)-etilo (0,0325 g, 0,056 mmol) y LiOH (0,013 g, 0,564 mmol) en 9:1 EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0269 g, 0,049 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 (dt,  $J=5,8, 7,9$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 4H), 5,95 (s an, 1H), 5,12-5,19 (m, 2H), 3,62 (s an, 1H), 2,88 (s an, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,24 (s, 9H), 0,87 (s an, 3H), 0,67 (s an, 3H). 6H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 549,4.

**Ejemplo 8**

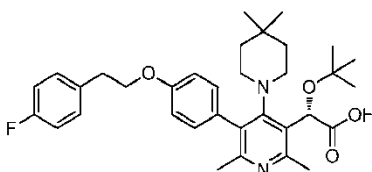
Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0348 g, 0,059 mmol) y LiOH (0,014 g, 0,591 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0279 g, 0,050 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 3H), 6,96 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,97 (s an, 1H), 5,04-5,11 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (s an, 1H), 2,91 (s an, 1H), 2,63 (s an, 3H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,24 (s, 9H), 0,87 (s an, 3H), 0,67 (s an, 3H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 561,4.

**Ejemplo 9**

Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-clorobencil)oxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0344 g, 0,058 mmol) y LiOH (0,014 g, 0,580 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-clorobencil)oxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0258 g, 0,046 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,44 (m, 4H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 3H), 5,99 (s an, 1H), 5,08-5,16 (m, 2H), 3,57 (s an, 1H), 2,90 (s an, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,24-2,32 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,97-2,13 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,88 (s an, 3H), 0,64 (s an, 3H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 565,3.

**Ejemplo 10**

Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-etoxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,013 g, 0,026 mmol) y LiOH (6,27 mg, 0,262 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (1 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-etoxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0105 g, 0,022 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 5,90 (s an, 1H), 4,06-4,17 (m, 2H), 3,46-3,88 (m, 1H), 2,75-3,08 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,91-2,43 (m, 2H), 1,48 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,13-1,37 (m, 4H), 1,25 (s, 9H), 0,78 (s an, 6H). LCMS (M+H) = 469,3.

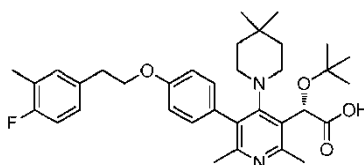
**Ejemplo 11**

Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofeneto)xi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,009 g, 0,015 mmol) y LiOH (3,65 mg, 0,152 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (1 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-

5 dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0081 g, 0,014 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. Como alternativa, a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (0,302 g, 0,5 mmol) en etanol (5 ml) y agua (0,500 ml) se le añadió KOH (0,281 g, 5,00 mmol). La solución se calentó a 75 °C durante 8 h. El disolvente en la mezcla se evaporó.

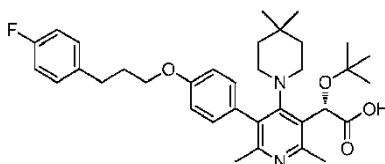
10 El residuo restante se trató con agua (5 ml), y se acidificó con HCl 1 N (5,1 ml) a pH ~2. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. El sólido se recogió sobre un filtro, se lavó con agua, se secó al vacío para dar (0,281 g, 100 %) como un sólido de color beige. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-7,32 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 3H), 6,95-7,00 (m, 2H), 5,95 (s an, 1H), 4,16-4,29 (m, 2H), 3,61 (s an, 1H), 3,13 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,77-3,02 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,99-2,37 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,07-1,40 (m, 4H), 0,88 (s an, 3H), 0,68 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 563,3.

### Ejemplo 12



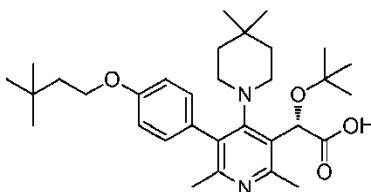
15 Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluoro-3-metilfenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,035 g, 0,058 mmol) y LiOH (0,014 g, 0,579 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluoro-3-metilfenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0298 g, 0,052 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12-7,17 (m, 2H), 7,04-7,12 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 3H), 5,96 (s an, 1H), 4,16-4,28 (m, 2H), 3,60 (s an, 1H), 3,09 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,80-3,01 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,30 (d, J=1,7 Hz, 3H), 2,19-2,32 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,97-2,15 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,87 (s an, 3H), 0,68 (s an, 3H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 577,3.

### Ejemplo 13



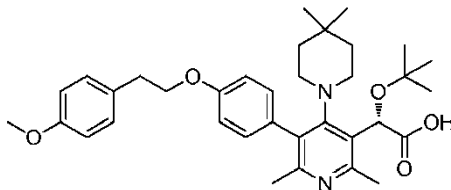
25 Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(3-(4-fluorofenil)propoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,031 g, 0,051 mmol) y LiOH (0,012 g, 0,513 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(3-(4-fluorofenil)propoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0254 g, 0,044 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18-7,22 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 4H), 5,95 (s an, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,43-3,78 (m, 1H), 2,87-3,06 (m, 1H), 2,84 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,36 (s an, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,10-2,18 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 1H), 1,48-1,68 (m, 1H), 1,28-1,40 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,10-1,22 (m, 1H), 0,88 (s an, 3H), 0,69 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 577,3.

### Ejemplo 14



35 Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,02 g, 0,036 mmol) y LiOH (8,66 mg, 0,362 mmol) en 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0158 g, 0,030 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 7,06 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 5,92 (s an, 1H), 4,06-4,15 (m, 2H), 3,46-3,81 (m, 1H), 2,90 (s an, 1H), 2,69 (s an, 3H), 2,27-2,42 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,95-2,17 (m, 1H), 1,79 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,50-1,64 (m, 1H), 1,27-1,40 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,04 (s, 9H), 0,81 (s an, 6H). LCMS (M+H) = 525,3.

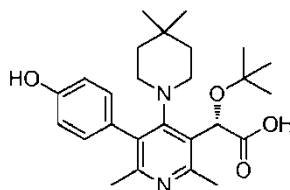
40

**Ejemplo 15**

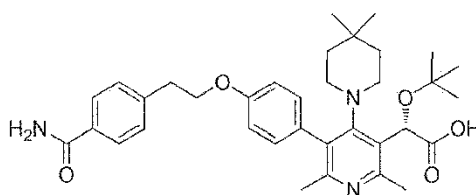
Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-metoxifenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,032 g, 0,053 mmol) y NaOH 1 M (0,159 ml, 0,159 mmol) en EtOH (2 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-metoxifenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0257 g, 0,045 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,14 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 2H), 6,93 - 6,88 (m, 2H), 6,00 (s an, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s an, 1H), 3,10 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,93 (s an, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,34 (s an, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 1,68 - 1,47 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,88 (s an, 3H), 0,68 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 575,4.

**Ejemplos 16-18**

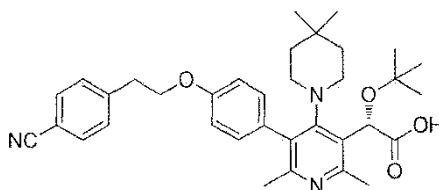
Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-cianofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0305 g, 0,051 mmol) y NaOH 1 M (0,061 ml, 0,061 mmol) en EtOH (1 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar los ejemplos 16-18.

**Ejemplo 16**

Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,006 g, 0,014 mmol, 26,7 % de rendimiento), sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 2,76 (s an, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,39 (s an, 4H), 1,21 (s, 9H), 0,87 (s, 6H). 2H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 441,3.

**Ejemplo de referencia 17**

Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-carbamoylfenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0022 g, 3,74 μmol, 7,34 % de rendimiento), sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,97 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,00 (s an, 2H), 5,59 (s an, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 2H), 3,56 (s an, 1H), 3,21 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,92 (s an, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,26 (s an, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 0,88 (s an, 3H), 0,66 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 588,4.

**Ejemplo de referencia 18**

Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-cianofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0034 g, 5,97 μmol, 11,70 % de rendimiento), sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 - 7,63 (m,

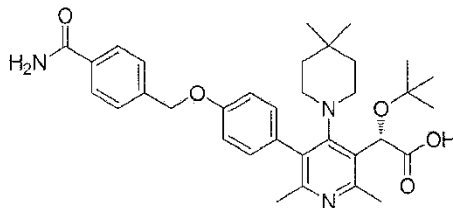


2H), 7,45 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,96 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 5,91 (s an, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 3,65 (s an, 1H), 3,22 (t,  $J=6,5$  Hz, 2H), 2,97 - 2,74 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15 - 1,98 (m, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 4H), 1,24 (s, 9H), 0,78 (s an, 6H). LCMS (M+H) = 570,4.

#### Ejemplos de referencia 19-20

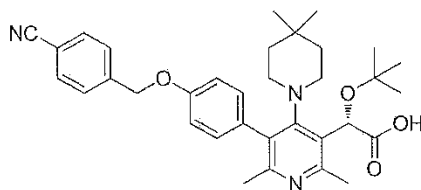
- 5 Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-((4-cianobencil)oxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,0304 g, 0,052 mmol) y NaOH 1 M (0,062 ml, 0,062 mmol) en EtOH (1 ml) se calentó a 70-75 °C durante 7 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar los ejemplos 19 y 20

#### Ejemplo de referencia 19



- 10 Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(5-(4-((4-carbamoilbencil)oxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0094 g, 0,016 mmol, 31,5 % de rendimiento), sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,58 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 6,03 (s an, 2H), 5,64 (s an, 1H), 5,28 - 5,17 (m, 2H), 3,52 (s an, 1H), 2,92 (s an, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 0,90 (s an, 3H), 0,64 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 574,4.

- 15 **Ejemplo de referencia 20**

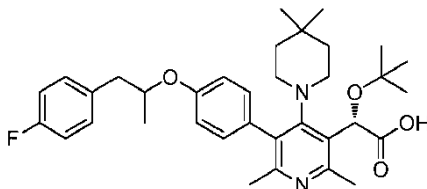


- 20 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-((4-cianobencil)oxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0083 g, 0,015 mmol, 28,7 % de rendimiento), sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,61 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,20 (dd,  $J=8,3$ , 2,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 3H), 6,00 (s an, 1H), 5,27 - 5,18 (m, 2H), 3,56 (s an, 1H), 2,89 (s an, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,15 - 1,94 (m, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 0,95 (m, 3H), 0,65 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 556,4.

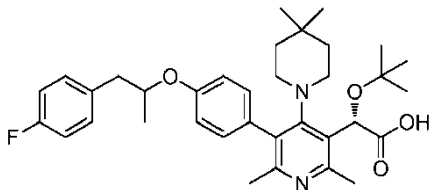
#### Ejemplos 21-22

- 25 Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((1-(4-fluorofenil)propan-2-il)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (2S)-etilo (0,0735 g, 0,122 mmol) y NaOH 1 M (0,365 ml, 0,365 mmol) en EtOH (4 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar los ejemplos 21 y 22.

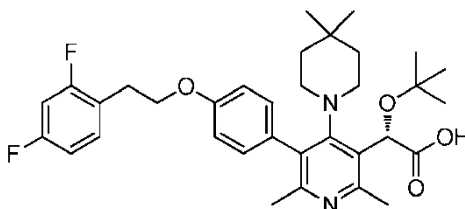
#### Ejemplo 21



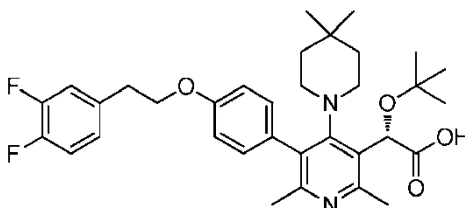
- 30 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((1-(4-fluorofenil)propan-2-il)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0316 g, 0,055 mmol, 45,1 % de rendimiento), sólido de color blanco, mezcla de diastereómeros 85:15. Se purificó de nuevo para obtener un diastereómero individual (0,025 g, 95:5).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (dd,  $J=8,4$ , 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd,  $J=8,3$ , 2,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 4H), 6,01 (s an, 1H), 4,63 (sxt,  $J=6,1$  Hz, 1H), 3,52 (s an, 1H), 3,08 (dd,  $J=13,9$ , 6,0 Hz, 1H), 2,93 (s an, 1H), 2,89 (dd,  $J=13,9$ , 6,1 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,31 (s an, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,35 (d,  $J=6,0$  Hz, 3H), 1,26 (s, 9H), 0,88 (s an, 4H), 0,62 (s an, 3H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 577,5.
- 35

**Ejemplo 22**

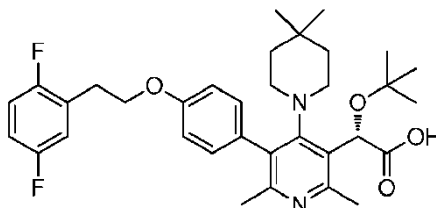
5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((1-(4-fluorofenil)propan-2-il)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,0264 g, 0,046 mmol, 37,7 % de rendimiento), sólido de color blanco, mezcla de diastereómeros 2:98. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,14 (dd, J=8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 5,99 (s an, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 3,55 (s an, 1H), 3,08 (dd, J=13,9, 6,1 Hz, 1H), 2,91 (dd, J=13,9, 5,8 Hz, 1H), 2,83 - 2,99 (s an, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 - 1,95 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,26 (s, 9H), 0,88 (s an, 3H), 0,64 (s an, 3H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 577,5.

**Ejemplo 23**

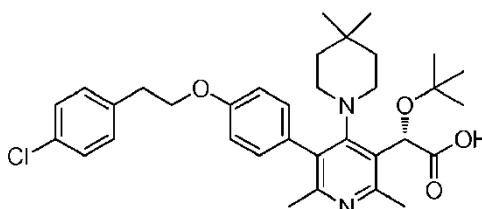
10 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(2,4-difluorofenil)etanol (33,7 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (33,6 mg, 0,128 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,020 ml, 0,128 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2,4-difluorofeneto)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (8,6 mg, 0,015 mmol, 34,7 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 7,11 - 6,90 (m, 4H), 5,82 (s, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 3,08 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17 (d, J=10,6 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,49 (s an, 1H), 1,34 - 1,27 (m, 1H), 1,17 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,02 (d, J=12,8 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). LCMS (M+H) = 581,5.

**Ejemplo 24**

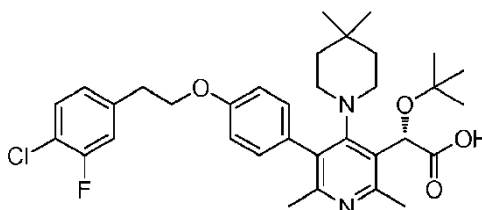
25 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(3,4-difluorofenil)etanol (33,7 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (33,5 mg, 0,128 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,020 ml, 0,128 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(3,4-difluorofeneto)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (1,7 mg, 2,93 μmol, 6,86 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 3H), 5,86 (s, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 2H), 3,24 (s an, 1H), 3,07 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,36 - 1,23 (m, 1H), 1,18 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,02 (d, J=13,2 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). LCMS (M+H) = 581,5.

**Ejemplo 25**

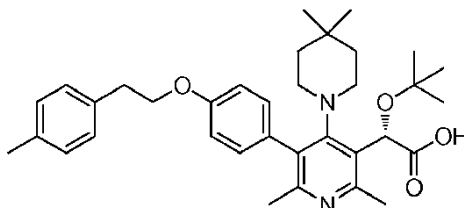
5 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(2,5-difluorofenil)etanol (33,7 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,014 ml, 0,085 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2,5-difluorofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (3,2 mg, 5,51 μmol, 12,91 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 3H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 4H), 5,87 (s, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 2H), 3,09 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,80 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,29 (s an, 1H), 1,18 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,05 - 0,95 (m, 1H), 0,85 (s an, 3H), 0,60 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 581,2.

**Ejemplo 26**

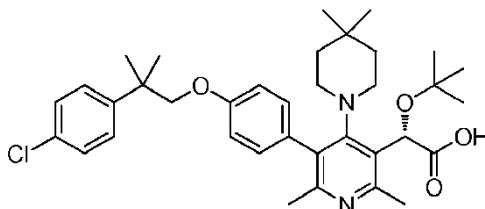
15 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(4-clorofenil)etanol (33,4 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,014 ml, 0,085 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-clorofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (6,9 mg, 0,012 mmol, 27,9 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,21 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,07 - 6,93 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 2H), 3,34 (s an, 1H), 3,28 (s an, 1H), 3,06 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,79 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (d, J=9,2 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,98 - 1,93 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,49 (s an, 1H), 1,29 (s an, 1H), 1,18 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,02 (d, J=13,9 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). LCMS (M+H) = 579,5.

**Ejemplo 27**

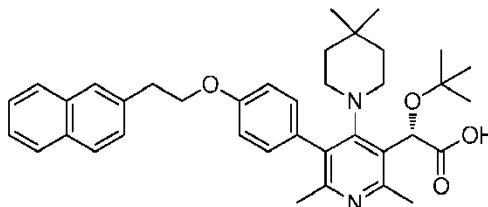
30 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol (37,3 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,014 ml, 0,085 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-cloro-3-fluorofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (6,6 mg, 0,011 mmol, 25,9 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,53 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J=10,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,9 Hz, 2H), 7,07 - 6,95 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 2H), 3,28 (d, J=11,7 Hz, 2H), 3,09 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,79 (t, J=12,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,35 - 1,22 (m, 1H), 1,17 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,06 - 0,95 (m, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). LCMS (M+H) = 597,5.

**Ejemplo 28**

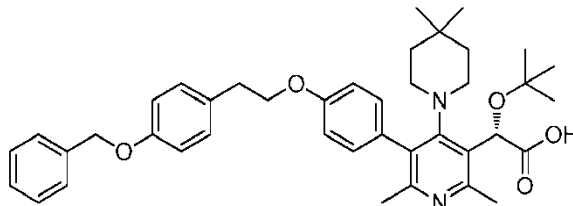
5 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(p-tolil)etanol (29,1 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,014 ml, 0,085 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(4-metilfenetoxi)fenil)piridin-3-il)acético (7,3 mg, 0,013 mmol, 30,6 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,17 (d, J=7,7 Hz, 3H), 7,09 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 5,80 (s an, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 2H), 2,96 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,21 (s an, 2H), 1,09 (s, 9H), 0,77 (s, 3H), 0,62 (s, 3H). 6H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 559,15.

**Ejemplo 29**

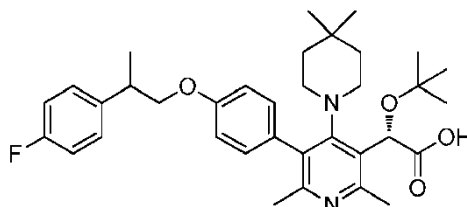
15 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(4-clorofenil)-2-metilpropan-1-ol (39,4 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (56,0 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,014 ml, 0,085 mmol) a ta y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción a continuación se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado, LCMS (M+H) = 635,4. El éster se trató a continuación con NaOH 1 N (0,213 ml, 0,213 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (2,5 mg, 3,91 μmol, 9,16 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,54 - 7,48 (m, J=8,8 Hz, 2H), 7,40 - 7,32 (m, J=8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 3H), 5,81 (s, 1H), 4,10 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,39 (s an, 1H), 3,28 (s an, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (d, J=7,7 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,47 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,28 (s an, 1H), 1,17 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,05 - 0,93 (m, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). LCMS (M+H) = 607,5.

**Ejemplo 30**

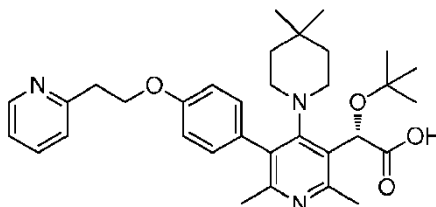
30 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(naftalen-2-il)etanol (36,8 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,014 ml, 0,085 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(naftalen-2-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético (2,7 mg, 4,54 μmol, 10,64 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 - 7,80 (m, 4H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,21 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,10 - 6,93 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 4,45 - 4,26 (m, 2H), 3,45-3,24 (m, 3H), 2,80 (t, J=11,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17 (s an, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,48 (s an, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 1,17 (d, J=13,9 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,02 (d, J=11,7 Hz, 1H), 0,84 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). LCMS (M+H) = 595,5.

**Ejemplo 31**

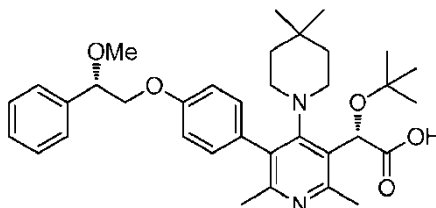
A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(4-(benciloxi)fenil)etanol (48,7 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,014 ml, 0,085 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(5-(4-(4-(benciloxi)fenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato (3,9 mg, 5,99 μmol, 14,04 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 - 7,29 (m, 6H), 7,28 - 7,12 (m, 3H), 7,07 - 6,89 (m, 4H), 5,85 (s an, 1H), 5,09 (s an, 2H), 4,20 (d, J=11,0 Hz, 2H), 3,34 (s an, 1H), 3,25 (s an, 2H), 2,99 (s an, 1H), 2,80 (s an, 1H), 2,43 (s an, 3H), 2,17 (s an, 1H), 2,06 (s an, 3H), 1,92 (s an, 1H), 1,48 (s an, 1H), 1,28 (s an, 1H), 1,13 (s an, 9H), 1,04 (s an, 1H), 0,85 (s an, 3H), 0,60 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 651,6.

**Ejemplo 32**

A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(4-fluorofenil)propan-1-ol (32,9 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,014 ml, 0,085 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado. El éster se trató a continuación con NaOH 1 N (0,427 ml, 0,427 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(2-(4-fluorofenil)propoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato (7,5 mg, 0,013 mmol, 30,5 % de rendimiento) como una mezcla inseparable de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 7,05 - 6,90 (m, 3H), 5,37 (s, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,66 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,11 (d, J=11,4 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83 (t, J=12,5 Hz, 1H), 1,51 (s an, 1H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,28 (s an, 1H), 1,24 (s an, 1H), 1,11 (s an, 1H), 1,06 (s, 9H), 0,97 (d, J=12,8 Hz, 1H), 0,83 (s, 3H), 0,62 (s, 3H). LCMS (M+H) = 577,5.

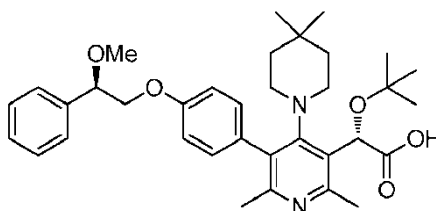
**Ejemplo 33**

A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(piridin-2-il)etanol (26,3 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (56,0 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,034 ml, 0,213 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado, que se trató con NaOH 1 N (0,213 ml, 0,213 mmol) en MeOH (1 ml) a 70 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acetato (9,7 mg, 0,018 mmol, 41,6 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,74 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=7,2, 5,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 2H), 3,35 - 3,20 (m, 3H), 2,80 (t, J=12,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (d, J=12,1 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H), 1,34 - 1,26 (m, 1H), 1,18 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,03 (d, J=12,5 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,61 (s, 3H). LCMS (M+H) = 546,5.

**Ejemplo 34**

5 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxfenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), (S)-2-metoxi-2-feniletanol (32,5 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (56,0 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,034 ml, 0,213 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado, que se trató con NaOH 1 N (0,213 ml, 0,213 mmol) en MeOH (1 ml) a 70 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido

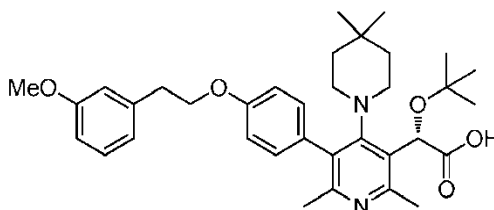
10 (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((S)-2-metoxi-2-feniletoksi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (4,2 mg, 7,31 μmol, 17,12 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,47 - 7,39 (m, 4H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 3H), 5,79 (s, 1H), 4,63 (dd, J=7,3, 3,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=10,5, 7,9 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=10,6, 3,7 Hz, 1H), 3,55-3,34 (m, 4H), 2,84 - 2,77 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,97 - 1,92 (m, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 1H), 1,19 (s an, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,02 (d, J=12,1 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,62 (s, 3H). LCMS (M+H) = 575,5.

**Ejemplo 35**

15 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxfenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), (R)-2-metoxi-2-feniletanol (32,5 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (56,0 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,034 ml, 0,213 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado, que se trató con NaOH 1 N (0,213 ml, 0,213 mmol) en MeOH (1 ml) a 70 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido

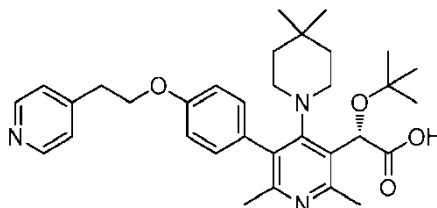
20 (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((R)-2-metoxi-2-feniletoksi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (9,9 mg, 0,017 mmol, 40,4 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,47 - 7,39 (m, 4H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 3H), 5,79 (s, 1H), 4,63 (dd, J=7,3, 3,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=10,5, 7,9 Hz, 1H), 4,12 (dd, J=10,6, 3,7 Hz, 1H), 3,55-3,34 (m, 4H), 2,84 - 2,77 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,97 - 1,92 (m, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 1H), 1,19 (s an, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,02 (d, J=12,1 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,62 (s, 3H). LCMS (M+H) = 575,5.

25

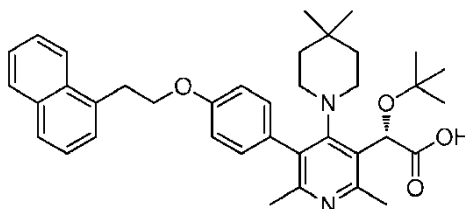
**Ejemplo 36**

30 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxfenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(3-metoxifenil)etanol (32,5 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,014 ml, 0,085 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(3-metoxifenetoksi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (11,9 mg, 0,021 mmol, 48,5 % de

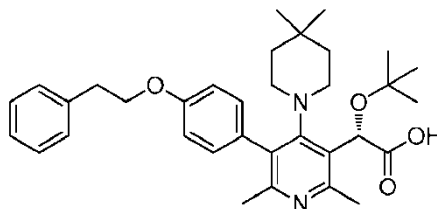
35 rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,07 - 6,98 (m, 3H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,82 - 6,78 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 2H), 3,31 (s an, 2H), 3,04 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s an, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,50 (s an, 1H), 1,36 - 1,23 (m, 1H), 1,17 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,02 (d, J=14,7 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,61 (s, 3H). 2H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 575,5.

**Ejemplo 37**

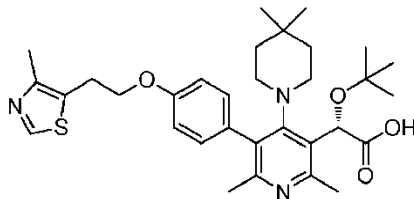
5 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(piridin-4-il)etanol (26,3 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (56 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,034 ml, 0,213 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado, que se trató con NaOH 1 N (0,213 ml, 0,213 mmol) en MeOH (1 ml) a 70 °C durante 3 h. Cabe destacar que (M+H) = 441 es el producto principal. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(piridin-4-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético (1 mg, 1,832 μmol, 4,29 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,48 (d, J=5,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 4,38 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,20 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,72 (s an, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 1,36 (s an, 4H), 1,20 (s, 9H), 0,83 (s, 6H). LCMS (M+H) = 546,4.

**Ejemplo 38**

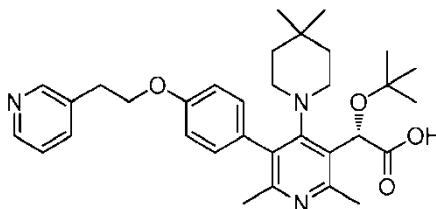
15 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(2-(naftalen-1-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(naftalen-1-il)etanol (36,8 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,014 ml, 0,085 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado, que se trató con NaOH 1 N (0,213 ml, 0,213 mmol) en MeOH (1 ml) a 70 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(naftalen-1-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético (14,6 mg, 0,025 mmol, 57,5 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 4H), 7,21 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,02 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,86 (s an, 1H), 4,46 - 4,25 (m, 2H), 3,56 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,36 (s an, 1H), 2,19 (s an, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,19 (s an, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,47 (s an, 1H), 1,25 (d, J=7,7 Hz, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,81 (s an, 3H), 0,65 (s an, 3H). 2H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 595,4.

**Ejemplo 39**

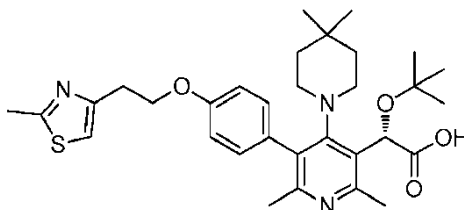
30 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(2-(fenil)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-feniletanol (26,1 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,020 ml, 0,128 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-fenetoxifenil)piridin-3-il)acético (4,6 mg, 8,44 μmol, 19,79 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,38 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,08 - 6,93 (m, 3H), 5,70 (s an, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,06 (d, J=7,0 Hz, 1H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17 (d, J=13,2 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,50 (s an, 1H), 1,29 (s an, 1H), 1,15 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,11 (s, 9H), 1,01 (d, J=11,0 Hz, 1H), 0,85 (s an, 3H), 0,62 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 545,5.

**Ejemplo 40**

5 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(4-metiltiazol-5-il)etanol (30,6 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (55,8 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,020 ml, 0,128 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético (4,2 mg, 7,42 μmol, 17,39 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 4,54-4,41 (m, 6H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,28 (s an, 4H), 1,15 (s, 9H), 0,80 (s an, 6H). LCMS (M+H) = 566,5.

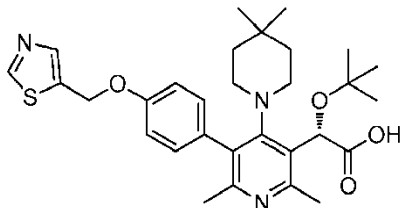
**Ejemplo 41**

15 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,043 mmol), 2-(piridin-3-il)etanol (26,3 mg, 0,213 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (56 mg, 0,213 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,034 ml, 0,213 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado que se trató con NaOH 1 N (0,213 ml, 0,213 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 5 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(piridin-3-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético (6,5 mg, 0,012 mmol, 27,9 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,40 - 4,20 (m, 2H), 3,43 (s an, 2H), 3,13 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,74-2,66 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,28 (s an, 3H), 1,15 (s, 9H), 0,79 (s an, 6H). 2H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 546,5.

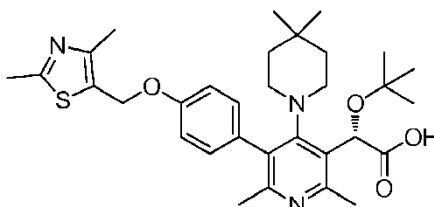
**Ejemplo 42**

25 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (25 mg, 0,053 mmol), 2-(2-metiltiazol-4-il)etanol (22,92 mg, 0,160 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (69,7 mg, 0,267 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,025 ml, 0,160 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (1,067 ml, 1,067 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(2-metiltiazol-4-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético (19,4 mg, 0,034 mmol, 64,3 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,08 - 6,97 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,14 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,80 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,17 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,30 (s an, 1H), 1,18 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,03 (d, J=10,6 Hz, 1H), 0,85 (s an, 3H), 0,61 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 566,6.

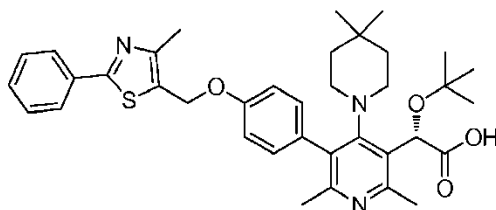


**Ejemplo 43**

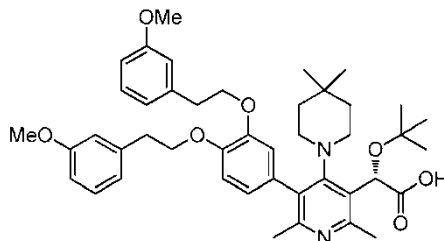
5 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxfenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (25 mg, 0,053 mmol), tiazol-5-ilmetanol (18,43 mg, 0,160 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (69,7 mg, 0,267 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,025 ml, 0,160 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (1,067 ml, 1,067 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(tiazol-5-ilmetoxi)fenil)piridin-3-il)acético (14,1 mg, 0,026 mmol, 49,2 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,54 - 5,40 (m, 2H), 3,28 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,78 (t, J=11,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,28 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,17 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,01 (d, J=9,9 Hz, 1H), 0,85 (s an, 3H), 0,58 (s, 3H). LCMS (M+H) = 538,5.

**Ejemplo 44**

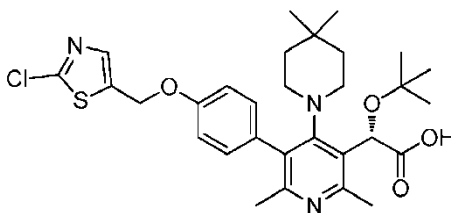
15 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxfenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (25 mg, 0,053 mmol), (2,4-dimetiltiazol-5-il)metanol (22,92 mg, 0,160 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (69,7 mg, 0,267 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,025 ml, 0,160 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (1,067 ml, 1,067 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (17,7 mg, 0,031 mmol, 58,6 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 5,84 (s, 1H), 5,36 - 5,15 (m, 2H), 3,27 (d, J=7,7 Hz, 1H), 2,79 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,36 - 1,25 (m, 1H), 1,18 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,01 (d, J=11,7 Hz, 1H), 0,85 (s an, 3H), 0,59 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 566,6.

**Ejemplo 45**

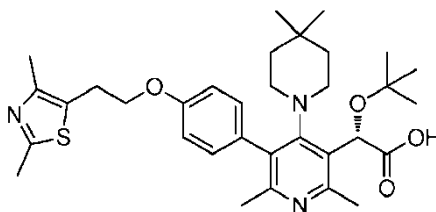
30 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxfenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (25 mg, 0,053 mmol), (4-metil-2-feniltiazol-5-il)metanol (32,9 mg, 0,160 mmol) y Ph<sub>3</sub>resina (69,7 mg, 0,267 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,025 ml, 0,160 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (1,067 ml, 1,067 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-((4-metil-2-feniltiazol-5-il)metoxi)fenil)piridin-3-il)acético (11,6 mg, 0,018 mmol, 34,6 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,89 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,52 - 7,41 (m, 4H), 7,25 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J=7,9 Hz, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 5,82 (s an, 1H), 5,41 (c, J=12,8 Hz, 2H), 3,26 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,77 (s an, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,88 (s an, 1H), 1,46 (s an, 1H), 1,24 (s an, 1H), 1,15 (s an, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,92 (d, J=10,3 Hz, 1H), 0,77 (s an, 3H), 0,51 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 628,6.

**Ejemplo 46**

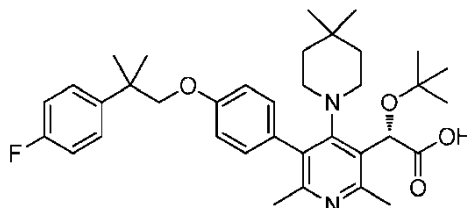
Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,044 mmol), ácido (3,4-bis(3-metoxifenetoxi)fenil)borónico (24,11 mg, 0,057 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (0,055 ml, 0,110 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se desgasificó durante 10 min. A continuación, se añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (2,54 mg, 2,196  $\mu\text{mol}$ ), se desgasificó durante 5 min y se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C. Después de 9 h, se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado (M+H) = 753,9. El éster se trató a continuación con NaOH 1 N (0,220 ml, 0,220 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(5-(3,4-bis(3-metoxifenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético (4,7 mg, 6,48  $\mu\text{mol}$ , 14,76 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,26 - 7,14 (m, 2H), 7,06 (dd,  $J=12,7, 8,3$  Hz, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 5H), 6,83 - 6,74 (m, 2H), 6,72 (s, 0,6H), 6,64 (d,  $J=8,1$  Hz, 0,4H), 5,82 (s an, 0,6H), 5,80 (s an, 0,4H), 4,26 - 4,10 (m, 5H), 3,71 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,05 - 2,93 (m, 5H), 2,81 (s an, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s an, 1H), 2,07 (d,  $J=9,5$  Hz, 3H), 1,97 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,29 (s an, 1H), 1,17 (s an, 1H), 1,12 (d,  $J=2,6$  Hz, 9H), 1,02 (s an, 1H), 0,84 (s an, 3H), 0,62 (s an, 2H), 0,56 (s an, 1H). LCMS (M+H) = 725,8.

**Ejemplo 47**

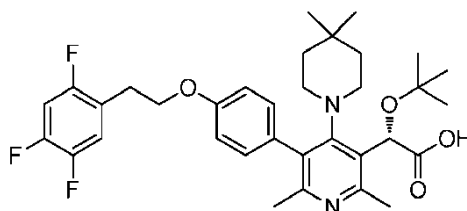
A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (25 mg, 0,053 mmol), (2-clorotiazol-5-il)metanol (23,94 mg, 0,160 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$ -resina (69,7 mg, 0,267 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,025 ml, 0,160 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (1,067 ml, 1,067 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-((2-clorotiazol-5-il)metoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (0,9 mg, 1,573  $\mu\text{mol}$ , 2,95 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,36 (s an, 3H), 1,31 (s an, 1H), 1,20 (s, 9H), 0,84 (s, 6H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 572,5.

**Ejemplo 48**

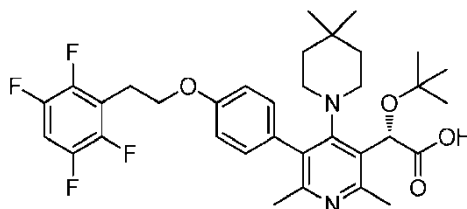
A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (100 mg, 0,213 mmol), 2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etanol (101 mg, 0,640 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (168 mg, 0,640 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DEAD (0,101 ml, 0,640 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado. (M+H) = 608,6. El éster se trató a continuación con NaOH 1 N (1,067 ml, 1,067 mmol) en MeOH (2 ml) a 75 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (50 mg, 0,082 mmol, 38,4 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  7,30 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,18 - 7,01 (m, 3H), 5,56 (s, 1H), 4,25 (t,  $J=5,9$  Hz, 2H), 3,25 (t,  $J=5,9$  Hz, 2H), 2,74 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,37 (s an, 4H), 1,20 (s, 9H), 0,84 (s, 6H). 4H de piperidina no se resolvieron. LCMS (M+H) = 580,6.

**Ejemplo 49**

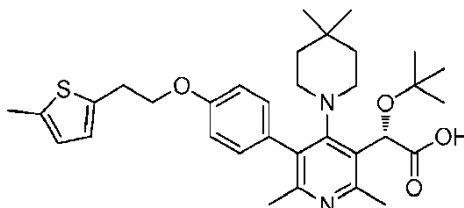
5 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (100 mg, 0,213 mmol), 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol (179 mg, 1,067 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (280 mg, 1,067 mmol) en THF (3 ml) se le añadió DIAD (0,207 ml, 1,067 mmol) a ta y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción a continuación se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC prep para dar el éster deseado, LCMS (M+H) = 619,8. El éster se trató a continuación con NaOH 1 N (1,067 ml, 1,067 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (32 mg, 0,054 mmol, 25,4 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,22 - 7,09 (m, 3H), 7,03 - 6,91 (m, 3H), 5,82 (s, 1H), 4,09 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,02 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 2,78 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s an, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,97 - 1,92 (m, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,28 (s an, 1H), 1,18 (s an, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,02 (d, J=11,7 Hz, 1H), 0,85 (s an, 3H), 0,60 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 591,6.

**Ejemplo 50**

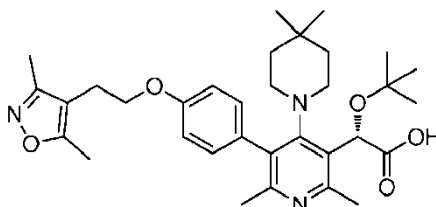
15 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (25 mg, 0,053 mmol), 2-(2,4,5-trifluorofenil)etanol (47,0 mg, 0,267 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (69,7 mg, 0,267 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DIAD (0,052 ml, 0,267 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2,4,5-trifluorofenoxi)fenil)piridin-3-il)acético (25,2 mg, 0,042 mmol, 79 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,60 - 7,46 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,87 (m, 3H), 5,85 (s an, 1H), 4,26 (c, J=6,2 Hz, 2H), 3,23 (s an, 1H), 3,07 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s an, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,48 (s an, 1H), 1,29 (s an, 1H), 1,17 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,01 (d, J=12,5 Hz, 1H), 0,84 (s an, 3H), 0,59 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 599,2.

**Ejemplo 51**

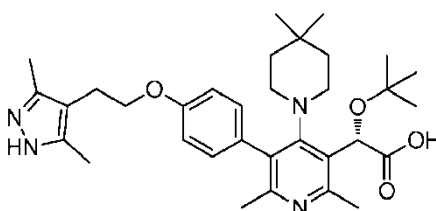
30 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (25 mg, 0,053 mmol), 2-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)etanol (51,8 mg, 0,267 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (69,7 mg, 0,267 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DIAD (0,052 ml, 0,267 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)fenil)piridin-3-il)acético (7,4 mg, 0,012 mmol, 22,49 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,48 (s an, 1H), 7,21 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,88 (m, 3H), 5,81 (s, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 2H), 3,29 (s an, 1H), 3,13 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s an, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,94 (s an, 1H), 1,48 (s an, 1H), 1,29 (s an, 1H), 1,17 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,00 (d, J=11,0 Hz, 1H), 0,84 (s an, 3H), 0,59 (s an, 3H). LCMS(H) = 617,2.

**Ejemplo 52**

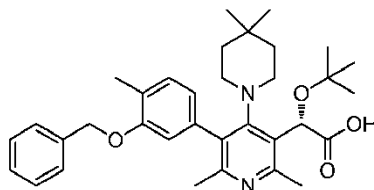
5 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (50 mg, 0,107 mmol), 2-(5-metiltiofen-2-il)etanol (76 mg, 0,533 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (139 mg, 0,533 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DIAD (0,104 ml, 0,533 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,854 ml, 0,854 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(5-metiltiofen-2-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético (13 mg, 0,023 mmol, 21,57 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,10 - 6,91 (m, 4H), 6,73 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,63 (s an, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,29 - 4,07 (m, 3H), 3,26 (s an, 1H), 3,17 (t, J=6,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (s an, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,28 (s an, 2H), 1,17 (d, J=16,5 Hz, 1H), 1,11 (s, 9H), 1,07 - 0,94 (m, 2H), 0,83 (s an, 3H), 0,60 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 565,3.

**Ejemplo 53**

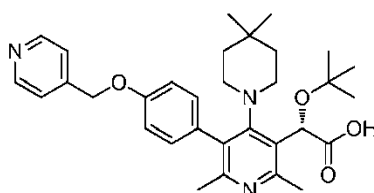
15 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (50 mg, 0,107 mmol), 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etanol (75 mg, 0,533 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (139 mg, 0,533 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DIAD (0,104 ml, 0,533 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (1,067 ml, 1,067 mmol) en MeOH (2 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (25 mg, 0,044 mmol, 41,6 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,92 (m, 3H), 5,75 (s, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,41 (s an, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,79 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 2H), 1,93 (s an, 1H), 1,49 (s an, 1H), 1,29 (s an, 1H), 1,16 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,11 (s, 9H), 1,01 (d, J=9,9 Hz, 1H), 0,84 (s an, 3H), 0,61 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 564,4.

**Ejemplo 54**

30 A una solución agitada de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-etilo (50 mg, 0,107 mmol), 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanol (74,8 mg, 0,533 mmol) y Ph<sub>3</sub>P-resina (139 mg, 0,533 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DIAD (0,104 ml, 0,533 mmol) a ta. Después de 18 h, la mezcla se filtró para retirar el polímero, se concentró y se trató con NaOH 1 N (1,067 ml, 1,067 mmol) en MeOH (2 ml) a 75 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético (7 mg, 0,012 mmol, 11,66 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,19 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,09 - 6,86 (m, 3H), 5,81 (s an, 1H), 4,11 - 3,94 (m, 2H), 3,29 (s an, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,78 - 2,74 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (s, 5H), 2,04 (s, 3H), 1,48 (s an, 1H), 1,28 (s an, 1H), 1,23 (s an, 1H), 1,19 (s an, 1H), 1,11 (s, 9H), 1,03 (s an, 1H), 0,84 (s an, 3H), 0,61 (s an, 3H). LCMS (M+H) = 563,4.

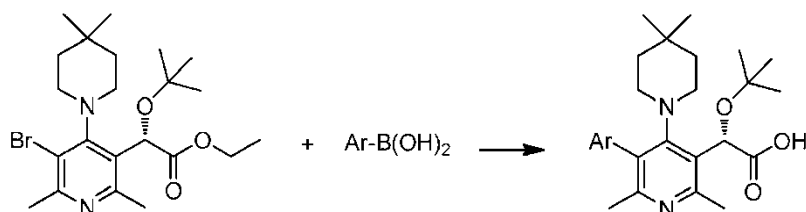
**Ejemplo 55**

Una solución de 2-(5-(3-(benziloxy)-4-metilfenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,0121 g, 0,021 mmol) y NaOH 1 M (0,211 ml, 0,211 mmol) en EtOH (1 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(5-(3-(benziloxy)-4-metilfenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético (0,0103 g, 0,019 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido y una mezcla de isómeros ~3:2 mediante H-RMN. LCMS (M+H) = 545,25.

**Ejemplo 56**

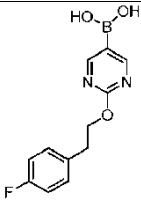
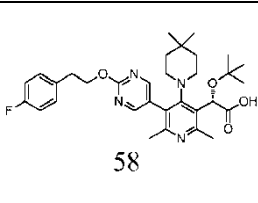
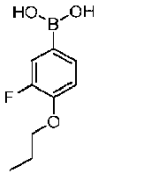
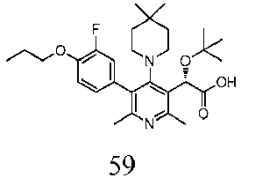
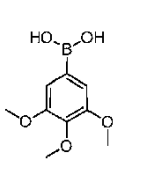
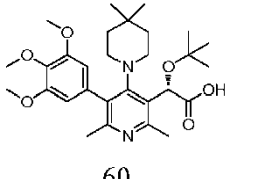
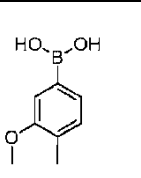
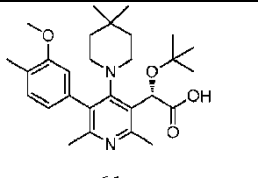
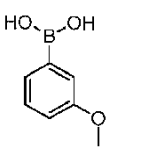
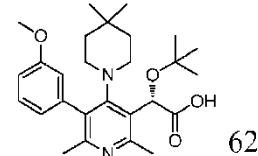
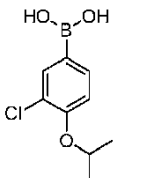
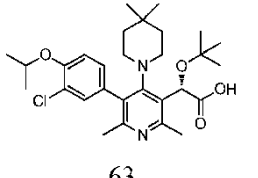
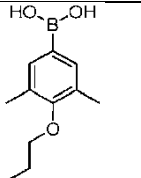
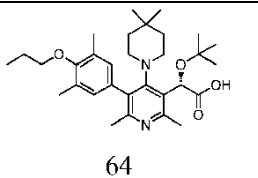
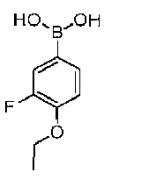
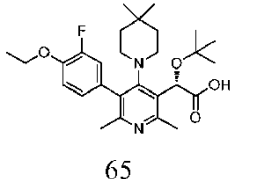
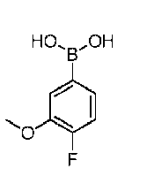
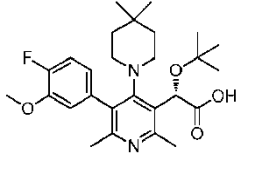
Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil)piridin-3-il)acetato de (S)-etilo (0,013 g, 0,023 mmol) y NaOH 1 M (0,232 ml, 0,232 mmol) en EtOH (1 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación, se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil)piridin-3-il)acético (0,0101 g, 0,019 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,58 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J=5,1 Hz, 2H), 7,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 3H), 5,86 (s, 1H), 5,32 - 5,23 (m, 2H), 3,22 (d, J=12,1 Hz, 1H), 2,78 (t, J=12,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,17 (d, J=11,4 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 1,19 - 1,14 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,00 (d, J=12,5 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,56 (s, 3H). LCMS (M+H) = 532,25.

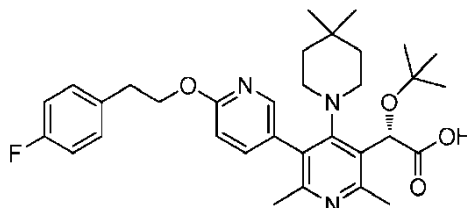
Los ejemplos 57-66 se prepararon según el procedimiento general descrito a continuación.



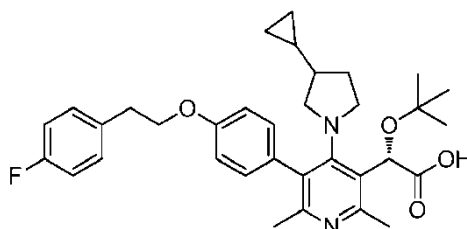
A una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-etilo (1 eq.), ácido arilborónico (1 - 5 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 - 10 eq.) en 1,4-dioxano y agua (relación en volumen de 20:1 a 1:1) se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,01 - 1 eq.). La mezcla se purgó con nitrógeno y después se calentó a 50 - 150°C durante de 1 a 48 horas. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se concentraron para dar un producto impuro, que se diluyó con MeOH y H<sub>2</sub>O (20:1 a 1:1), antes de que se añadiera NaOH (0,1 - 5 N). La mezcla se calentó a 50 - 150°C durante de 1 a 48 horas. Todos los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Nombre	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Estructura	LCMS (M+H)
Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético		 57	457,3

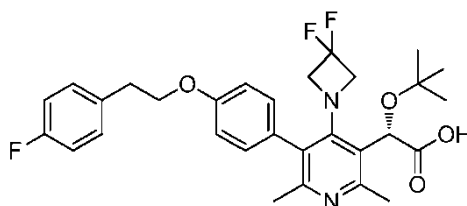
<p>Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-(4-fluorofenetoxi)pirimidin-5-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético</p>		 <p>58</p>	<p>565,4</p>
<p>Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-propoxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético</p>		 <p>59</p>	<p>501,3</p>
<p>Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-3-il)acético</p>		 <p>60</p>	<p>515,3</p>
<p>Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(3-metoxi-4-metilfenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético</p>		 <p>61</p>	<p>469,3</p>
<p>Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(3-metoxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético</p>		 <p>62</p>	<p>455,3</p>
<p>Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético</p>		 <p>63</p>	<p>517,3</p>
<p>Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(3,5-dimetil-4-propoxifenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético</p>		 <p>64</p>	<p>511,3</p>
<p>Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-etoxi-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético</p>		 <p>65</p>	<p>487,3</p>
<p>Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético</p>		 <p>66</p>	<p>473,3</p>

**Ejemplo 67**

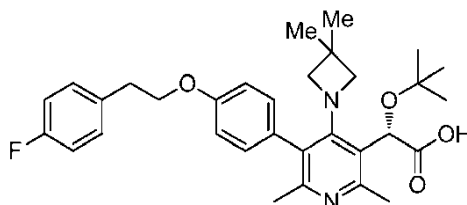
- A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6'-(4-fluorofenetoxi)-2,6-dimetil-[3,3'-bipiridin]-5-il)acetato de (S)-etilo (3,6 mg) en MeOH (0,5 ml)/THF (0,5 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0,030 ml, 0,030 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se acidificó mediante HCl 1 N a pH ~ 4. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6'-(4-fluorofenetoxi)-2,6-dimetil-[3,3'-bipiridin]-5-il)acético. LCMS (M+H) = 564,3.

**Ejemplo 68**

- Los 0,40 ml de hidróxido de sodio 1 M (15,93 mg, 0,40 mmol) se añadieron a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(3-ciclopropilpirrolidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (2S)-isopropilo (60 mg, 0,10 mmol) en etanol (2,5 ml) y se agitaron durante 18 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(3-ciclopropilpirrolidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético, 38,3 mg (69 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,39-7,36 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 3H), 5,62/5,61 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,6 Hz, 2H) 3,21-2,58 (serie m, 6H), 2,44/2,43 (s, 3H), 2,06/2,04 (s, 3H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,41-1,22 (m, 2H), 1,10/1,09 (s, 9H), 0,51-0,45 (m, 1H), 0,32-0,23 (m, 2H), -0,50-0,15 (m, 2H). UPLC (M+H) = 603,5.

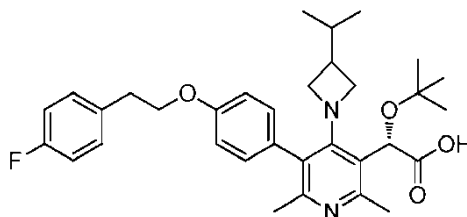
**Ejemplo 69**

- Los 0,40 ml de hidróxido de sodio 1 M (14,78 mg, 0,37 mmol) se añadieron a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (54 mg, 0,09 mmol) en etanol (2 ml) y se agitaron durante 18 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético, 46 mg (92 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,04-6,95 (m, 3H), 5,03 (s, 1H), 4,23 (t, J=6,6 Hz, 2H) 4,04 (t, J=12,8 Hz, 4H), 3,06 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,09 (s, 9H). UPLC (M+H) = 544,05.

**Ejemplo 70**

Los 0,60 ml de hidróxido de sodio 1 M (16,64 mg, 0,42 mmol) se añadieron a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (60 mg, 0,10 mmol) en etanol (2 ml) y se agitaron durante 18 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético, 40 mg (72 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,26 (s an, 1H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,0 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,86 (s an, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,2 Hz, 2H) 3,47 (s an, 4H), 3,05 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,02 (s, 6H). UPLC (M+H) = 535,45.

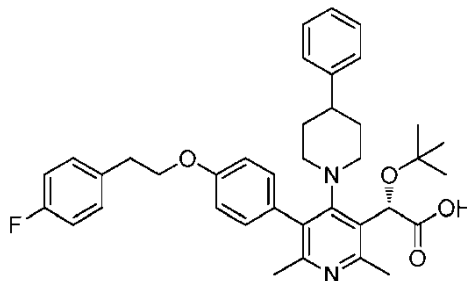
#### 10 Ejemplo 71



Los 0,98 ml de hidróxido de sodio 1 M (39,3 mg, 0,98 mmol) se añadieron a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-4-(3-isopropilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (145 mg, 0,245 mmol) en etanol (3 ml) y se agitaron durante 18 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluoro-fenetoxi)fenil)-4-(3-isopropilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético, 99,4 mg (74 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,36 (t, J=8,1 Hz, 2H), 7,30 (s an, 1H), 7,12 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,1 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,86 (s an, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,6 Hz, 2H) 3,96 (s an, 1H), 3,86 (s an, 1H), 3,70 (s an, 1H), 3,47 (s an, 1H), 3,03 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 0,65 (d, J=6,2 Hz, 6H). UPLC (M+H) = 549,5.

15  
20

#### Ejemplo 72

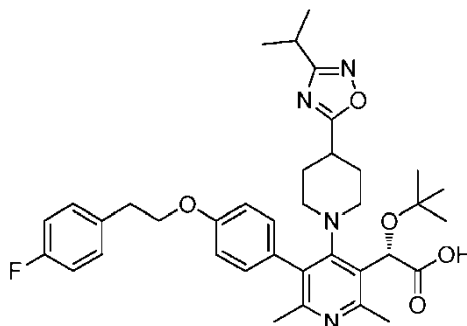


El hidróxido de potasio (72,2 mg, 1,28 mmol) se añadió a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (84 mg, 0,13 mmol) en etanol (3 ml) y se agitó durante 3 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-3-il)acético, 51,2 mg (65 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41-7,39 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,17-7,13 (m, 5H), 7,05-7,01 (m, 3H), 5,88 (s an, 1H), 4,24 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,26-2,22 (s an, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,18 (s, 9H). UPLC (M+H) = 611,4.

25  
30



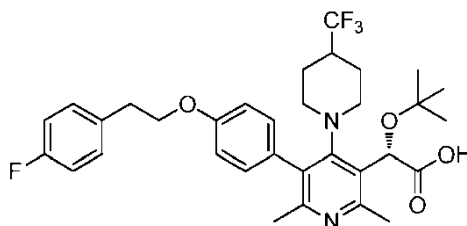
## Ejemplo 73



5 El hidróxido de potasio (20,4 mg, 0,36 mmol) se añadió a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-4-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (25 mg, 0,036 mmol) en etanol (1 ml) y se agitó durante 3 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-4-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético, 11 mg (47 %)

10 como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41-7,39 (m, 2H), 7,23-7,22 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,02-7,01 (m, 2H), 6,96-6,94/6,86-6,84/6,80-6,77 (serie m, 1H), 5,73 (s an, 1H), 4,24 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,67-3,65 (m, 1H), 3,07 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,12 (s, 9H). UPLC (M+H) = 645,4.

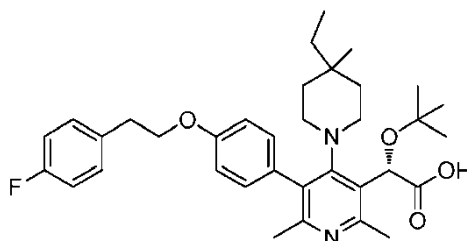
## Ejemplo 74



15 Los 0,23 ml de hidróxido de sodio 1 M (9,3 mg, 0,23 mmol) se añadieron a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (50 mg, 0,078 mmol) en etanol (1 ml) y se agitaron durante 24 h a 90 °C. Se añadieron 0,23 ml adicionales de hidróxido de sodio y la reacción se dejó continuar durante 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)acético, 42 mg (89 %)

20 como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41-7,38 (m, 2H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,0 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J=7,7 Hz, 1H), 5,54 (s an, 1H), 4,23 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,07 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,90/2,74 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,55 (s an, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,72-1,61 (m, 3H), 1,56-1,54 (m, 1H), 1,10 (s, 9H). UPLC (M+H) = 603,5.

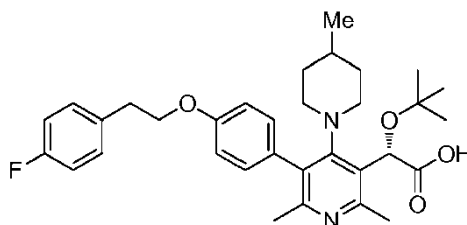
## Ejemplo 75



30 Los 1,86 ml de hidróxido de sodio 1 M (74 mg, 1,86 mmol) se añadieron a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (128 mg, 0,207 mmol) en etanol (2 ml) y se agitó durante 24 h a 90 °C. Se añadieron 0,8 ml adicionales de hidróxido de sodio y la reacción se dejó continuar durante 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético, 116 mg (97 %)

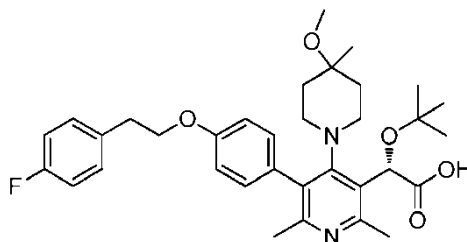
(500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,38-7,35 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,13 (t,  $J=9,1$  Hz, 2H), 7,03-7,00 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,52 (s an, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,04 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H), 2,84-2,97 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,19-2,14 (s an, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 1H), 1,12 (s an, 9H), 1,01-0,99 (m, 1H), 0,75-0,72 (m, 3H), 0,54 (s an, 3H). UPLC (M+H) = 577,5.

### 5 Ejemplo 76



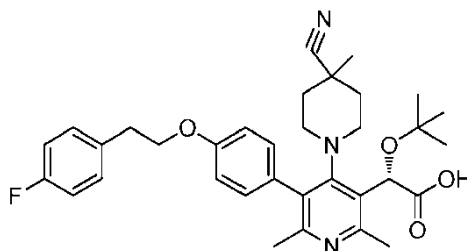
Los 1,32 ml de hidróxido de sodio 1 M (52,8 mg, 1,32 mmol) se añadió a 2-(tert-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (130 mg, 0,22 mmol) en etanol (1 ml) y se agitaron durante 24 h a 85 °C. Se añadieron 0,31 ml adicionales de hidróxido de sodio y la reacción se dejó continuar durante 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)acético, 58 mg (48 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,19 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,14 (t,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 3H), 5,84 (s, 1H), 4,22 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H), 3,44-3,39 (m, 4H), 3,06 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,72 - 1,68 (m, 1H), 1,49 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 1,34 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 1,24-1,20 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,06 - 1,01 (m, 1H), 0,83 (d,  $J=3,7$  Hz, 3H). UPLC (M+H) = 549,6.

### Ejemplo 77



El hidróxido de potasio (230 mg, 4,1 mmol) se añadió a 2-(tert-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (255 mg, 0,41 mmol) en etanol (4 ml) y se agitó durante 6 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante prep para dar ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético, 51 mg (21 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,39 - 7,36 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 3H), 7,02 - 6,99 (m, 3H), 5,81 (s, 1H), 4,24-4,21 (m, 2H), 3,49 (s an, 4H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,89/2,81 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,59 - 1,45 (m, 3H), 1,32-1,25 (m, 1H), 1,12 (s an, 9H), 0,99/0,81 (s, 3H). UPLC (M+H) = 579,5.

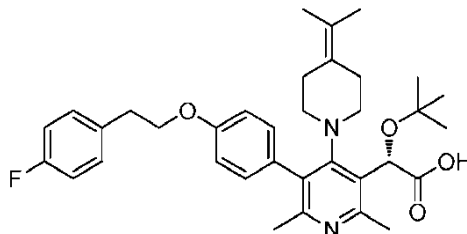
### Ejemplo 78



El hidróxido de potasio (213 mg, 3,8 mmol) se añadió a 2-(tert-butoxi)-2-(4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (233 mg, 0,38 mmol) en etanol (4 ml) y se agitó durante 6 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-(4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético, 41,8 mg (19 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,38-

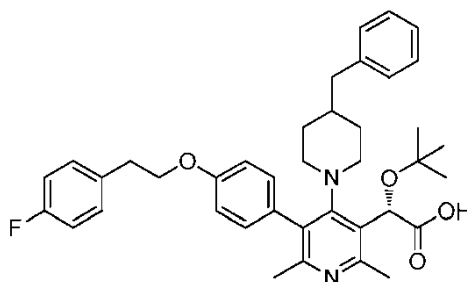
7,35 (m, 2H), 7,19 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,51 (s an, 4H), 3,04 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,73-1,59 (m, 3H), 1,39-1,35 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,12 (s, 9H). UPLC (M+H) = 574,5.

### Ejemplo 79



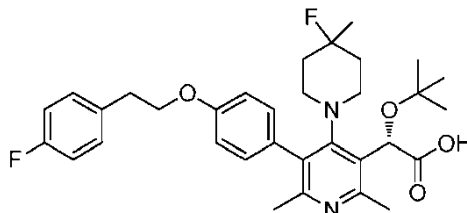
5 El hidróxido de potasio (54,6 mg, 0,97 mmol) se añadió a una estación de 2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-(propan-2-ilideno)piperidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (60 mg, 0,097 mmol) en etanol (2 ml) y se agitó durante 6 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-(propan-2-ilideno)piperidin-1-il)piridin-3-il)acético, 39,3 mg (70 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,38 - 7,35 (m, 2H), 7,19 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,13 (t,  $J=8,4$  Hz, 2H), 6,97 (t,  $J=8,1$  Hz, 2H), 6,90 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,21 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 3,53 (s an, 4H), 3,04 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,05 (s an, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,83 (s an, 1H), 1,65 (s an, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,12 (s, 9H). UPLC (M+H) = 575,3.

### 15 Ejemplo 80



20 El hidróxido de potasio (86 mg, 1,54 mmol) se añadió a una estación de 2-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-isopropilo (102 mg, 0,154 mmol) en etanol (3 ml) y se agitó durante 12 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético, 24,3 mg (25 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 4H), 7,10 (t,  $J=7,7$  Hz, 2H), 6,99-6,92 (m, 3H), 5,77 (s, 1H), 4,21 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H), 3,47-3,37 (m, 4H), 3,06 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 25 1,66 (t,  $J=10,6$  Hz, 1H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,34-1,22 (m, 3H), 1,09 (m, 9H). UPLC (M+H) = 625,4.

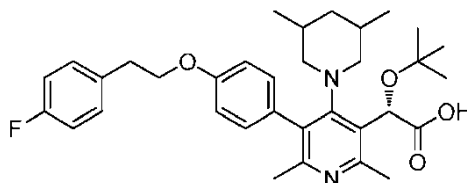
### Ejemplo 81



30 El hidróxido de potasio (55,3 mg, 0,986 mmol) se añadió a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (60 mg, 0,099 mmol) en etanol (2 ml) y se agitó durante 6 h a 90 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético, 49,2 mg (88 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,14 (t,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,03-6,99 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 35 4,22 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H), 3,47 (s an, 2H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,06 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H), 2,83 (t,  $J=12,5$  Hz, 1H), 2,47 (s, 3H),

2,03 (s, 3H), 1,85 (s an, 1H), 1,65-1,49 (m, 3H), 1,26/1,22 (s, 3H), 1,13 (s, 9H). UPLC (M+H) = 567,4.

### Ejemplo 82

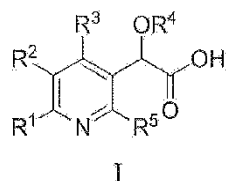


5 Los 0,3 ml de hidróxido de sodio 1 M (12 mg, 0, mmol) se añadieron a 2-(terc-butoxi)-2-(4-((3,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acetato de (S)-isopropilo (30 mg, 0,05 mmol) en etanol (1,5 ml) y se agitaron durante 24 h a 85 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó mediante HPLC prep para dar ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-((3,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxy)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético, 10,3 mg (37 %) como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,29-7,10 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,94-6,92 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,40 (s an, 4H), 3,06 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,76 (s an, 1H), 1,67-1,64 (m, 1H), 1,22 (t, J=8,1 Hz, 1H), 1,11 (s, 9H), 0,72 (d, J=6,1 Hz, 1H), 0,53 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,26 (c, J=11 Hz, 1H). UPLC (M+H) = 563,6.

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en donde:

5 R<sup>1</sup> es alquilo;

R<sup>2</sup> es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre hidroxilo, alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)O y (Ar<sup>1</sup>)alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)(alcoxi)alcoxi, y también está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

10 R<sup>3</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alqueno, alcoxi, haloalcoxi, CON(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), fenilo, bencilo o (alquil)oxadiazolilo;

R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo;

R<sup>5</sup> es alquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo;

15 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo; y

Ar<sup>1</sup> es fenilo, naftilo, pirrolo, furano, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo y benciloxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde

R<sup>1</sup> es alquilo;

R<sup>2</sup> es fenilo o piridinilo y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)O y (Ar<sup>1</sup>)alcoxi, y también está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

25 R<sup>3</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo;

R<sup>5</sup> es alquilo; y

Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es alquilo; R<sup>2</sup> es fenilo o piridinilo y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)O o (Ar<sup>1</sup>)alcoxi, y también está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; R<sup>3</sup> es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo; R<sup>4</sup> es alquilo; R<sup>5</sup> es alquilo; y Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>2</sup> es fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre alcoxi, (Ar<sup>1</sup>)O o (Ar<sup>1</sup>)alcoxi, y también está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

40 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>3</sup> es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alqueno, alcoxi, haloalcoxi, CON(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), fenilo, bencilo y (alquil)oxadiazolilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, en donde R<sup>3</sup> es piperidinilo, disustituido geminalmente en la posición 4 con 2 sustituyentes seleccionados de entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alqueno, alcoxi, haloalcoxi, CON(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), fenilo, bencilo o (alquil)oxadiazolilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en

- 5 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-fenoxifenil)piridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(6'-(benciloxi)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(terc-butoxi)acético;  
 Ácido (S)-2-(5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;  
 Ácido (S)-2-(5-(4-(benciloxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
- 10 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-etoxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluoro-3-metilfenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(3-(4-fluorofenil)propoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- 15 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-metoxifenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-carbamoilfenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-cianofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-((4-carbamoilbencil)oxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- 20 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-((4-cianobencil)oxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((1-(4-fluorofenil)propan-2-il)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((1-(4-fluorofenil)propan-2-il)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2,4-difluorofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(3,4-difluorofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- 25 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2,5-difluorofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-clorofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-cloro-3-fluorofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(4-metilfenetoxi)fenil)piridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- 30 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(naftalen-2-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(5-(4-(4-(benciloxi)fenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;  
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(2-(4-fluorofenil)propoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((S)-2-metoxi-2-feniletotoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- 35 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((R)-2-metoxi-2-feniletotoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(3-metoxifenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(piridin-4-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético;

- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(naftalen-1-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-fenetoxifenil)piridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(piridin-3-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético;
- 5 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(2-metiltiazol-4-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(tiazol-5-il)metoxi)fenil)piridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-((4-metil-2-feniltiazol-5-il)metoxi)fenil)piridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(5-(3,4-bis(3-metoxifenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
- 10 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-((2-clorotiazol-5-il)metoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2,4,5-trifluorofenetoxi)fenil)piridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2,3,5,6-tetrafluorofenetoxi)fenil)piridin-3-il)acético;
- 15 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(5-metiltiofen-2-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(5-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(piridin-4-il)metoxi)fenil)piridin-3-il)acético;
- 20 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-(4-fluorofenetoxi)pirimidin-5-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-propoxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(3-metoxi-4-metilfenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- 25 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(3-metoxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(3,5-dimetil-4-propoxifenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-etoxi-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- 30 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6'-(4-fluorofenetoxi)-2,6-dimetil-[3,3'-bipiridin]-5-il)acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(3-ciclopropilpirrolidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluoro-fenetoxi)fenil)-4-(3-isopropilazetidín-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;
- 35 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-3-il)acético;
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-4-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;

- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 5 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetil-4-(4-(propan-2-ilideno)piperidin-1-il)piridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(terc-butoxi)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético; y  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-((3,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en
- Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 15 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluoro-3-metilfenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2,4-difluorofenetoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-((1-(4-fluorofenil)propan-2-il)oxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(piridin-4-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético;  
 20 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetil-5-(4-(2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi)fenil)piridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 25 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-(4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etoxi)fenil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético; y  
 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-5-(4-(4-fluorofenetoxi)fenil)-2,6-dimetilpiridin-3-il)acético;  
 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
9. Una composición útil para tratar la infección por VIH que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. La composición según la reivindicación 9, que comprende además al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o infección por VIH seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH nucleosídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleosídicos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH, inhibidores de la unión al VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o de la maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH.
- 35 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la infección por VIH.